

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

ÁREA DE FARMACOLOGÍA



**ANÁLISIS DEL PAPEL DE LOS  
BIOMARCADORES EN EL DESARROLLO Y  
REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS PARA  
ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS**


TESIS DOCTORAL

MACARENA RODRÍGUEZ MENDIZÁBAL



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Macarena Rodríguez Mendizábal

 <http://orcid.org/0000-0001-8153-8803>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





D. FERNANDO DE ANDRÉS RODRÍGUEZ-TRELLES, Doctor en Medicina y Cirugía, adscrito al Area de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

#### CERTIFICA

Que Dña. MACARENA RODRÍGUEZ MENDIZÁBAL ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Análisis del papel de los biomarcadores en el desarrollo y registro de los medicamentos para enfermedades neuropsiquiátricas”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a diez de noviembre de dos mil quince.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



D<sup>a</sup> ENCARNACION BLANCO REINA, Doctora en Medicina y Cirugía, adscrita al Area de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

#### CERTIFICA

Que Dña. MACARENA RODRÍGUEZ MENDIZÁBAL ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Análisis del papel de los biomarcadores en el desarrollo y registro de los medicamentos para enfermedades neuropsiquiátricas”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a diez de noviembre de dos mil quince.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

***A mis padres***

***A mis hijos***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## Agradecimientos

Esta tesis ha supuesto el privilegio de contar con la Dra. Encarnación Blanco Reina y el Prof. Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles como directores, que han compartido su conocimiento, experiencia y juicio con la mayor generosidad. Gracias por haber hecho tan estimulante esta experiencia.

Mi agradecimiento a M<sup>a</sup> Jesús Fernández Cortizo, Concha Prieto Yerro, M<sup>a</sup> Luisa Suárez Gea, Blanca García-Ochoa y todos mis colegas, compañeros, amigos en fin, de la División de Evaluación Clínica del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento. Ellos hacen realidad cada día una visión de la evaluación, y del mundo del medicamento en general, llena de profesionalidad, horas de intenso trabajo, pasión y sentido del humor de la que siempre aprendo y disfruto. También quisiera agradecer el estímulo de Emilio Vargas Castrillón, con su cariñosa insistencia y de Carmen Tristán Antona, con la que comparto tanto. Todos forman parte de una “comunidad” a la que me enorgullece pertenecer, fundamentada en la convicción firme en el servicio público, y dotada de las dosis necesarias de honestidad y resistencia. Todo ello, de manera más o menos explícita, está presente en este trabajo.

Y también, en gran parte de él, está la presencia, de otra manera, de los que están tan cerca; mis padres, indicando la dirección y el sentido, y mis hijos, Brian, Tatiana, Ana, insistiendo en recordarme dónde están las prioridades. Y por supuesto Paco, compañero incondicional y cómplice.

A todos ellos mi mayor gratitud.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

***“Knowing is not enough; we must apply.***

***Willing is not enough; we must do.”***

***Goethe***



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE GENERAL

	<u>página</u>
ÍNDICE DETALLADO	I
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IX
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
III. MATERIAL Y MÉTODOS	67
IV. RESULTADOS	79
V. DISCUSIÓN	113
VI. CONCLUSIONES.	133
VII. BIBLIOGRAFÍA	137



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE DETALLADO

## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

- I.1.1 Desarrollo clínico de los medicamentos
- I.1.2 Evaluación de los medicamentos
- I.1.3 Autorización de los medicamentos
  - I.1.3.1 Common Technical Document
- I.1.4 Procedimientos de registro de medicamentos en Europa
  - I.1.4.1 Procedimientos comunitarios
  - I.1.4.2 Procedimiento nacional
  - I.1.4.3 Autorización condicional de comercialización de medicamentos
  - I.1.4.4 Autorizaciones concedidas en circunstancias especiales
- I.1.5 Información del Producto
- I.1.6 Guías para el desarrollo de medicamentos de las Agencias Reguladoras (*“Scientific Guidelines”*)
- I.1.7 Agencias Reguladoras de Medicamentos
  - I.7.1.1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
  - I.7.1.2 Agencia Europea de Medicamentos
  - I.7.1.3 US Food and Drug Administration
- I.1.8 Procedimiento de Asesoramiento Científico

### I.2. LOS BIOMARCADORES

- I.2.1 Definición de biomarcador
- I.2.2 Clasificación de biomarcadores
- I.2.3 Desarrollo y selección de un biomarcador
- I.2.4 Biomarcador vs. variable subrogada
- I.2.5 Biomarcadores en la investigación sobre medicamentos
- I.2.6 Papel de los biomarcadores en el registro de medicamentos
  - I.2.6.1 Procedimiento de validación reguladora (*Qualification Procedure*)

## **I.3. LOS BIOMARCADORES EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO**

I.3.1 Biomarcadores en enfermedades psiquiátricas

I.3.2 Biomarcadores en enfermedades neurológicas

I.3.3 Biomarcadores del Sistema Nervioso cualificados por la EMA

## **II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **II.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### **II.2. HIPÓTESIS**

### **II.3. OBJETIVOS**

II.3.1 Objetivo principal

II.3.2 Objetivos secundarios

## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III.1. TIPO DE ESTUDIO**

### **III.2. FUENTES DE INFORMACIÓN**

### **III.3. RECOGIDA DE DATOS: PROTOCOLIZACIÓN DE BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN, SELECCIÓN DE LA MISMA Y OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS**

III.3.1 Estudio de biomarcadores en las Guías para el desarrollo de medicamentos emitidas por la EMA

III.3.2 Estudio de biomarcadores en el desarrollo, evaluación y registro de los medicamentos del área de Sistema Nervioso

III.3.3 Estudio de biomarcadores en ensayos clínicos en enfermedades neuropsiquiátricas



## **IV. RESULTADOS**

### **IV.1.- BIOMARCADORES EN LAS GUÍAS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS DE LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)**

IV.1.1 En las Guías para el conjunto de medicamentos

IV.1.2 En las Guías para los medicamentos del Sistema Nervioso

### **IV.2.- BIOMARCADORES EN MEDICAMENTOS DEL ÁREA DE SISTEMA NERVIOSO PRESENTADOS A REGISTRO POR PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO**

IV.2.1 Medicamentos identificados para el análisis

IV.2.2 Medicamentos del Sistema Nervioso por indicación terapéutica

IV.2.3 Biomarcadores en los medicamentos del Sistema Nervioso

### **IV.3.- BIOMARCADORES EN ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO**

## **V. DISCUSIÓN**

### **V.1.- PRESENCIA DE LOS BIOMARCADORES EN LAS GUÍAS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**

V.1.1.- Biomarcadores en las Guías de Sistema Nervioso

### **V.2.- PRESENCIA DE LOS BIOMARCADORES EN LOS MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO PRESENTADOS A REGISTRO**

### **V.3.- PRESENCIA DE LOS BIOMARCADORES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO**

### **V.4.- CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL USO DE LOS BIOMARCADORES EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO: ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS.**

V.1.1.- Enfermedades psiquiátricas

V.1.1.- Enfermedades neurológicas

### **V.5.- DISCUSIÓN SOBRE METODOLOGÍA. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

## **VI. CONCLUSIONES**

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Características y diferencias de los distintos procedimientos de registro

**Tabla 2:** Relación de las Opiniones de Cualificación emitidas por la EMA.

**Tabla 3:** Fuentes de Información

**Tabla 4:** Guías de la EMA (Eficacia y Seguridad) y documentos asociados analizados

**Tabla 5:** Guías de la EMA (Eficacia y Seguridad) y documentos asociados con referencia a biomarcadores.

**Tabla 6:** Requerimientos reguladores sobre biomarcadores en las Guías de la EMA

**Tabla 7:** Enfermedades del área de Sistema Nervioso para la que se dispone de Guía de la EMA.

**Tabla 8:** Guías sin información sobre biomarcadores.

**Tabla 9:** Guías del área de Sistema Nervioso con información sobre biomarcadores

**Tabla 10.** Medicamentos presentados para autorización por procedimiento centralizado

**Tabla 11.** Medicamentos presentados por procedimiento centralizado no autorizados

**Tabla 12.** Medicamentos del área SNC con indicación huérfana

**Tabla 13.** Distribución de los medicamentos del Sistema Nervioso por indicación terapéutica

**Tabla 14.** Medicamentos del área de Sistema Nervioso. Información sobre biomarcadores en EPAR y Guía de la EMA



## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Fases del desarrollo de un medicamento

**Figura 2.** Representación diagramática de la organización del CTD

**Figura 3.** Autorizaciones por tipo de procedimiento

**Figura 4.** Clasificación de biomarcadores descrita por la FDA

**Figura 5.** Tipos de biomarcadores según su aplicación y uso en el desarrollo de medicamentos

**Figura 6.** Relación entre biomarcadores, variables clínicas y variables subrogadas

**Figura 7.** Correspondencia entre biomarcadores y procesos neuropatológicos en la EA.

**Figura 8.** Medicamentos del área SNC presentados por procedimiento centralizado (1995-2014).

**Figura 9.** Frecuencias de los medicamentos del SN por indicaciones neurológicas y psiquiátricas

**Figura 10:** Distribución de los EC con medicamentos del área SNC por fase de investigación clínica

**Figura 11.** Distribución de los EC con medicamentos del área SNC por indicación terapéutica estudiada.

**Figura 12:** EC con medicamentos del área SNC promovidos por la Industria farmacéutica

**Figura 13:** EC con medicamentos del área SNC promovidos por promotores no comerciales

**Figura 14:** Papel de los biomarcadores en los ensayos clínicos con medicamentos del área SNC

**Figura 15:** Biomarcadores medidos en los ensayos clínicos de EM

**Figura 16:** Biomarcadores medidos en los ensayos clínicos de EA

**Figura 17:** Porcentaje de nuevos principios activos autorizados distribuidos por área terapéutica

**Figura 18:** Solicitudes de autorización de medicamentos en psiquiatría y neurología (1995-2013)

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>Aβ</b>	Proteína β amiloide
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>APOE</b>	Alelo ε4 de la apolipoproteína E
<b>ATC, Clasificación</b>	Clasificación Anatómica Terapéutica Química de medicamentos
<b>BDNF</b>	Brain-derived neurotropic factor
<b>CHMP</b>	Committe of Human Medicinal Products
<b>CMDh</b>	Grupo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado de Medicamentos de Uso Humano
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>DCI</b>	Denominación Común Internacional
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EFG</b>	Especialidad Farmacéutica Genérica
<b>ELA</b>	Esclerosis Lateral Amiotrófica
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
<b>EMEA</b>	European Medicine Evaluation Agency
<b>EMC</b>	Estado Miembro Concernido
<b>EMR</b>	Estado Miembro de Referencia
<b>ERM</b>	Espectroscopia por resonancia magnética
<b>EP</b>	Enfermedad de Parkinson
<b>EPAR</b>	European Public Assessment Report
<b>EU</b>	Unión Europea
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDG PET</b>	PET para fluodeoxiglucosa
<b>fRMN</b>	Resonancia magnética funcional

<b>GCP</b>	Good Clinical Practice
<b>GLP</b>	Good Laboratory Practice
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>HIV</b>	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<b>IFN-β</b>	Interferon beta
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>PASS</b>	Estudio de seguridad post-autorización
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PIP</b>	Plan de Investigación Pediátrico
<b>PMDA</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japón)
<b>PS</b>	Presenilina
<b>PSA</b>	Antígeno prostático específico
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SAWP</b>	Scientific Advice Working Party
<b>SN</b>	Sistema Nervioso
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central.
<b>SNpc</b>	Parte compacta de la sustancia negra
<b>SPECT</b>	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada



# I. INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# **I. INTRODUCCION**

## **I.1. LA REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS**

La aparición en el mercado de un nuevo fármaco es el resultado de un proceso complejo en el que están integrados agentes de muy diversas disciplinas. El objetivo común será que un grupo de pacientes se beneficie de una nueva molécula cuya eficacia en el diagnóstico, prevención o tratamiento de una patología concreta esté demostrada y cuyo perfil de reacciones adversas resulte aceptable<sup>1</sup>.

La investigación y desarrollo de un medicamento tiene como fin último su registro y comercialización, y en ese momento la parte fundamental de la investigación clínica habrá finalizado. A pesar de las crecientes innovaciones incorporadas al desarrollo de los medicamentos, la ruta actual continúa siendo exigente y conlleva un alto coste.

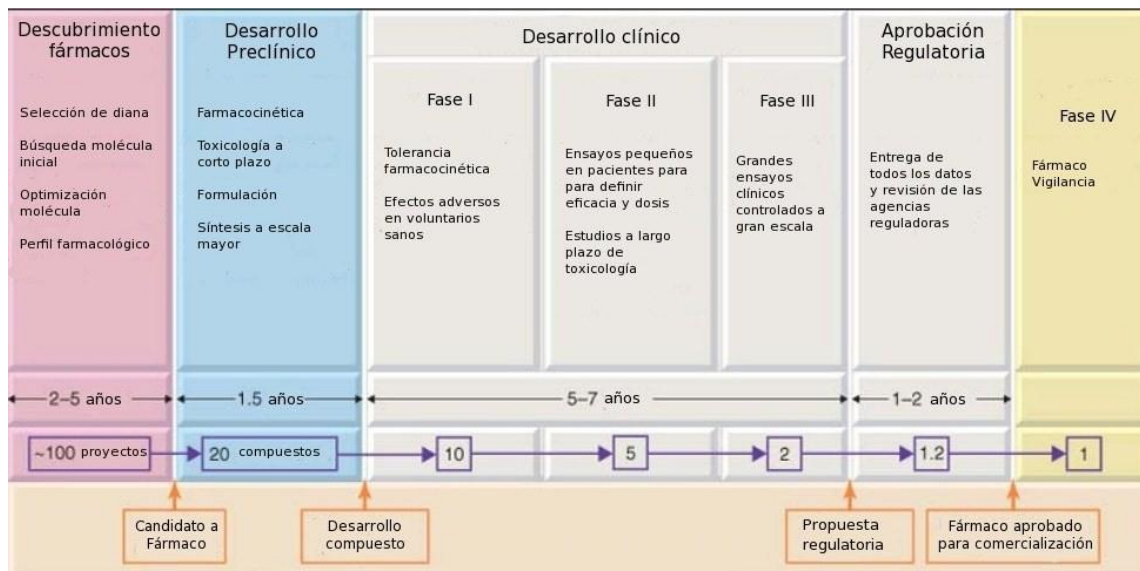
En este proceso, el primer paso lo constituiría la identificación de una sustancia con potencial actividad terapéutica, así como de la forma farmacéutica que haga posible su administración (desarrollo químico-farmacéutico). La distancia existente entre el conocimiento generado por la investigación básica y la aplicación clínica, ha hecho que el mayor interés se centre actualmente en la investigación translacional, es decir, trasladar descubrimientos básicos de carácter multidisciplinario a la clínica de la manera más eficiente, para conseguir el desarrollo acelerado de nuevas terapias<sup>2</sup>.

Antes de que se investigue en el hombre es necesario contar con datos de actividad farmacológica y tolerabilidad en animales (desarrollo preclínico) de forma que la administración a seres humanos cuente con las garantías necesarias de seguridad<sup>3</sup>.

Finalmente, la información obtenida de esta fase animal permitirá iniciar los estudios en voluntarios sanos y pacientes con el fin de evaluar su eficacia en una patología y los riesgos derivados de su uso (desarrollo clínico). Llegar a este punto habitualmente representa la culminación de una década de exploración y análisis, en la

que solo el 8% de los productos probados tendrán la oportunidad de alcanzar el mercado<sup>2</sup>.

**Figura 1.** Fases del desarrollo de un medicamento



Tomado de Rang HP et al, 2012<sup>4</sup>

### I.1.1 Desarrollo clínico de los medicamentos

El desarrollo clínico se estructura en cuatro fases, habitualmente consecutivas, aunque a veces pueden superponerse<sup>1,5,6,7</sup>.

- a) *Ensayos clínicos fase I:* Constituyen el primer paso en la investigación de una nueva sustancia o medicamento en humanos. Son estudios de farmacocinética y farmacodinamia cuyo objetivo primordial es evaluar la seguridad y tolerabilidad de ese principio activo y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. Los estudios de fase I se suelen realizar en voluntarios sanos.

- b) *Ensayos clínicos fase II*: Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Entre sus objetivos está estudiar el mecanismo de acción del medicamento, proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la dosis que obtendría el mejor perfil beneficio /riesgo en las patologías de estudio y evaluar la seguridad. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos. Se suele realizar en grupos de pacientes no muy numerosos pero muy homogéneos para aumentar el poder estadístico y poder evaluar el efecto del medicamento sin interferencia de otros factores.
- c) *Ensayos clínicos fase III*: Son ensayos destinados a confirmar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Serán estudios preferentemente aleatorizados, controlados con placebo y, si es posible, con un tratamiento de referencia. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior, con criterios de inclusión y exclusión más representativos de la población a la que irá destinado el medicamento. Constituyen la evidencia de eficacia de la autorización del nuevo compuesto.
- d) *Ensayos clínicos de fase IV*: Se realizan después de la comercialización del medicamento con el fin de ampliar el conocimiento sobre su eficacia durante un uso prolongado, la aparición de aquellas reacciones adversas que ocurren menos frecuentemente o con el uso a largo plazo, la información sobre datos comparativos adicionales, la eficacia en poblaciones no estudiadas durante el desarrollo previo, la eficacia en nuevas indicaciones o nuevas vías de administración, la evaluación de la efectividad (eficacia en condiciones reales de práctica clínica asistencial) y de la eficiencia (efectividad en relación al coste).

Los ensayos clínicos necesitarán la aprobación de la autoridad nacional competente del país en el que se va a llevar el ensayo clínico. Para solicitar dicha autorización el promotor debe presentar el denominado Expediente de Producto en Fase de Investigación, que debe incluir los datos de los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta la fecha, el protocolo del ensayo en el que se describan los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y la organización del ensayo. El ensayo debe llevarse a cabo de acuerdo a los principios de Buena Práctica Clínica. Además de la autorización del ensayo, éste debe contar con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de cada uno de los centros participantes, que valorará asimismo la cualificación del investigador propuesto<sup>3</sup>.

### **I.1.2 Evaluación de los medicamentos**

Los medicamentos en Europa están ampliamente regulados, con el fin de salvaguardar la salud pública y facilitar a los pacientes el acceso a nuevos productos. En concordancia con las consecuencias de sus decisiones, las agencias reguladoras deben aplicar un elevado nivel de exigencia en términos de calidad de la investigación. Asimismo, como organismos públicos, sus decisiones deben tomarse de acuerdo con los principios de transparencia y justicia<sup>8,9</sup>

La autorización de comercialización de cada medicamento se emite tras un proceso riguroso de evaluación durante el cual se verifican las garantías de calidad químico-farmacéutica, se evalúa su eficacia y seguridad, y se establecen las condiciones de uso en las que se considera que la relación beneficio/riesgo es favorable. Esta tarea la llevan a cabo las agencias reguladoras, en nuestro país la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, las agencias reguladoras mantienen una evaluación continuada de los medicamentos que están comercializados y autorizan cualquier cambio que se produzca en el medicamento en cuestión.<sup>10</sup>

La evaluación de medicamentos y el procedimiento de toma de decisiones es una actividad compleja no solo por la naturaleza de los datos que normalmente se manejan, sino también porque está sujeta a una serie de normativas y procedimientos legales establecidos<sup>2</sup>.

La evaluación realizada por las Autoridades reguladoras sobre esta documentación tendrá como objetivos.<sup>1</sup>

- verificar y comprobar la calidad y propiedades farmacéuticas del producto
- garantizar la seguridad y eficacia valorando la relación beneficio/riesgo
- establecer, sobre la base de las pruebas y ensayos realizados, las condiciones en que se han de comercializar, a fin de garantizar su uso seguro y eficaz.

### **I.1.3 Autorización de los medicamentos**

Tras el desarrollo clínico y una vez que una compañía farmacéutica considera que posee datos suficientes sobre un medicamento en investigación, debe someterlo a un procedimiento de registro con el objetivo de obtener una autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias. De la misma manera, las posteriores modificaciones y ampliaciones que se incluyan en el medicamento autorizado (dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentaciones adicionales, entre otras) deberán ser, igualmente, objeto de autorización. Todas ellas se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización.

Esta autorización se fundamenta en criterios de calidad, seguridad y eficacia, que permitirán evaluar la relación entre los beneficios y los riesgos del medicamento para las enfermedades y situaciones para las cuales es aprobado.

Tras ella, el medicamento queda sometido a una supervisión constante de las novedades en materia de riesgos y nuevos usos, de modo que en cualquier momento puede revisarse<sup>1, 11</sup>.

Desde hace años, existen criterios técnicos comunes en la Unión Europea para la evaluación y autorización de los medicamentos. A ello han contribuido los siguientes factores<sup>12</sup>:

- a) El desarrollo de un dossier de registro común, denominado Common Technical Document (CTD), válido en Europa, Estados Unidos y Japón. Este dossier es aceptado por las agencias evaluadoras de casi todo el mundo. Esto favorece por un lado, la armonización en la revisión de los expedientes de registro por parte de las agencias reguladoras, con una mayor comunicación entre ellas, y por otro, para las compañías farmacéuticas supone un ahorro de tiempo y recursos en la elaboración de los expedientes.<sup>13</sup>
- b) La existencia de procedimientos de autorización de ámbito europeo y el hecho de que se pueda optar a una autorización válida para más de un país dentro de la Unión Europea, aumentando la eficacia y eficiencia de la red de agencias europeas de medicamentos.
- c) La publicación de los requerimientos que se tomarán como referencia al evaluar los resultados. Éste es el papel de las guías para el desarrollo de medicamentos (Scientific Guidelines), en las que se explicitan las recomendaciones y requisitos para que una investigación concreta sea apta en la toma de decisiones reguladoras<sup>14</sup>.

A continuación se describen estos aspectos con mayor detenimiento.

#### **I.1.3.1 Common Technical Document (CTD)**

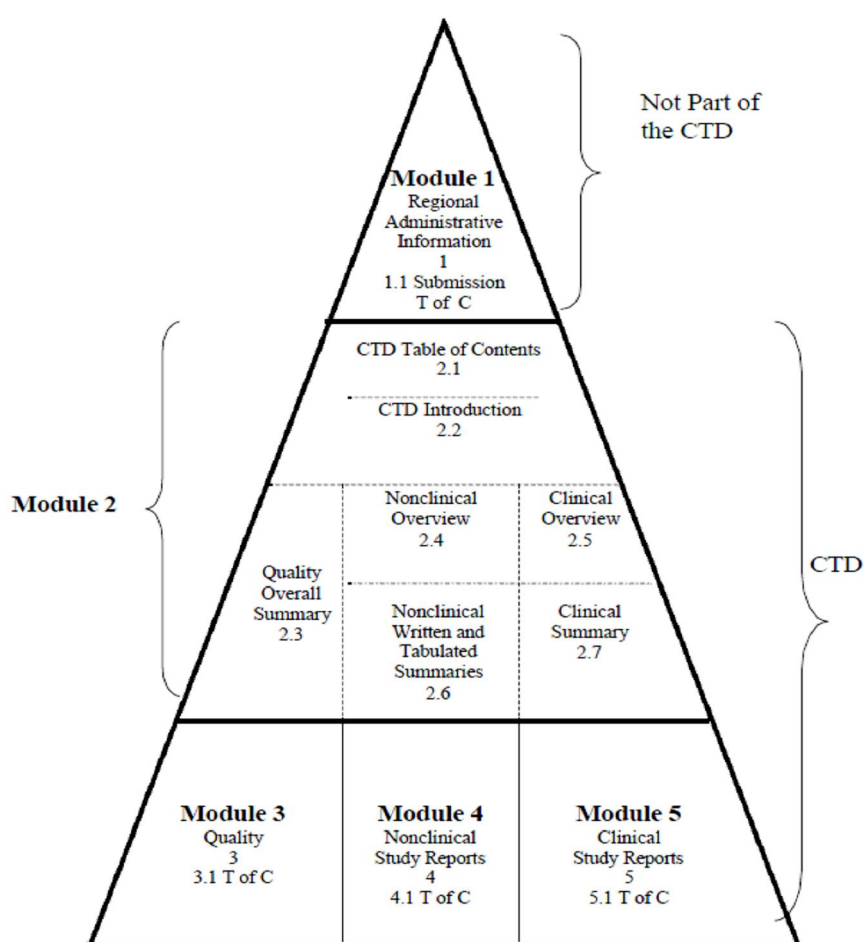
La Comisión Europea publicó la estructura del CTD en el año 2000, dentro del volumen 2, «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea de las Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea»<sup>13,15</sup>



El CTD se estructura en 5 módulos representados gráficamente a través de una pirámide (Figura 2). El módulo 1, con la información regional, se encuentra en la punta de la pirámide; el módulo 2, con los resúmenes y revisiones, se encuentra en el centro de la pirámide, y los módulos 3, 4 y 5 que avalan, respectivamente, la calidad, seguridad y eficacia del medicamento se encuentran en la base de la pirámide.

Mientras que el contenido del módulo 1 es específico de la región en que se solicite el registro del medicamento, el contenido de los módulos 2, 3, 4 y 5 es común a las tres regiones ICH.

**Figura 2.** Representación diagramática de la organización del CTD



Tomado de Notice to Applicants Volume 2B<sup>15</sup>

### ***Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción***

El módulo 1 contiene datos administrativos específicos de cada una de las tres regiones del International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): Europa, Estados Unidos, Japón, y por ser distinto para cada una de las regiones ICH, no se considera parte del CTD.

El módulo 1 específico para la Unión Europea contiene el formulario de solicitud, la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado propuestos.

### ***Módulo 2: Resúmenes del CTD***

El módulo 2 contiene resúmenes y revisiones, preparados por personas cualificadas, sobre los datos químicos, farmacéuticos y biológicos, los datos farmacotoxicológicos y los datos clínicos presentados en los restantes módulos.

### ***Módulo 3: Calidad***

El módulo 3 contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento.

### ***Módulo 4: Informes sobre los estudios preclínicos***

El módulo 4 contiene los informes sobre los estudios preclínicos realizados. El módulo 4, junto al resumen escrito preclínico, constituye la documentación preclínica del dossier.

### ***Módulo 5: Informes sobre los estudios clínicos***

El módulo 5 contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados. El módulo 5, junto al resumen escrito clínico, constituye la documentación clínica del expediente de registro<sup>13</sup>.

La estructura descrita debe seguirse independientemente del procedimiento de registro que se elija. El Notice to Applicants (EudraLex, Volumen 2) incluye instrucciones adicionales sobre los procedimientos y presentación del dossier<sup>3</sup>.

### **I.1.4. Procedimientos de registro de medicamentos en Europa**

Para que un medicamento elaborado industrialmente pueda ser puesto en el mercado necesita contar con una autorización de comercialización por parte de la autoridad sanitaria correspondiente, que, en función del procedimiento elegido, será la Comisión Europea, tras el correspondiente dictamen científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), o alguna de las autoridades nacionales de los respectivos Estados miembros. En el caso de España, la autoridad sanitaria está representada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En los restantes estados de la Unión Europea (EU) existen agencias homólogas a la española<sup>1,14</sup>

Desde su establecimiento con la firma del Tratado de Roma en 1958, la Unión Europea ha caminado hacia la creación de un mercado único entre sus Estados miembro para facilitar el libre movimiento de mercancías, servicios, capitales y personas. La Comisión ha dado pasos progresivos para consolidar y armonizar gran parte de la regulación farmacéutica existente. Los procedimientos comunitarios de autorización de medicamentos actualmente en vigor sustituyeron a los iniciales procedimientos multiestado y de concertación, y con ellos se establecieron fases de revisión específicas con límites de tiempo, y la aceptación con carácter vinculante por parte de los Estados miembro de las decisiones tomadas por la Comisión<sup>16</sup>.

Debe señalarse que estos procedimientos implican exclusivamente la obtención de una autorización de comercialización en la Unión Europea; y no afectan a las políticas de precio y reembolso, que continúan siendo responsabilidad de cada Estado miembro<sup>16</sup>.

Actualmente coexisten en la Unión Europea cuatro procedimientos de registro de medicamentos de uso humano. Tres de estos procedimientos son comunitarios (procedimiento centralizado, procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado) y uno es puramente nacional<sup>17</sup>. La elección del procedimiento puede venir determinada por el tipo de medicamento que se desea comercializar (como es el caso de los medicamentos producidos biotecnológicamente,

que tienen que seguir un procedimiento centralizado). En el caso en el que la naturaleza del producto no determine el procedimiento de registro serán consideraciones estratégicas las que lleven al solicitante a decidir el procedimiento más idóneo. Factores como el número de países de interés, así como la exigencia en tiempo y costes podrán influir en su decisión final<sup>3, 17</sup>.

Los diferentes procedimientos son los que se detallan a continuación:

#### **I.1.4.1 Procedimientos comunitarios**

En la Unión Europea, el registro de medicamentos de uso humano se rige por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de Marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano<sup>18</sup>, y por el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de Marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario, y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos<sup>19</sup>.

##### ***Procedimiento centralizado***

En este procedimiento, la solicitud de la autorización de comercialización presentada por la compañía farmacéutica es única y la autorización obtenida es válida para la comercialización del producto en todos los Estados miembros de la Unión Europea.

En este procedimiento se nombran dos Estados miembros como responsables de la evaluación de la documentación presentada por el solicitante. Los equipos de evaluación de los dos Estados miembro (denominados ponente y co-ponente), constituidos por profesionales de las respectivas autoridades nacionales junto con expertos en el área específica recabados de las respectivas red de expertos nacionales, llevan a cabo una evaluación científica independiente y elaboran un informe de

evaluación. Estos informes son discutidos y consensuados entre los Estados miembros en el seno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

Este comité adopta una opinión (positiva o negativa) que será remitida a la Comisión Europea. La Comisión utilizará la opinión del CHMP para preparar la decisión, que en caso de ser finalmente adoptada se informará a las partes interesadas y será publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea.

En caso de que el CHMP emita una opinión negativa, el solicitante puede apelar la decisión a la EMA. Durante este proceso, el CHMP puede recabar la opinión de expertos adicionales no implicados en la primera evaluación. La opinión final se alcanza de la misma forma que la opinión positiva descrita previamente.

La coordinación de todo este proceso corresponde a la EMA y la autorización es emitida por la Comisión Europea, una vez que el nuevo medicamento ha recibido la opinión positiva del CHMP en relación con su calidad, seguridad y eficacia.

El procedimiento centralizado es obligatorio<sup>19</sup> para:

1. Medicamentos de uso humano desarrollados por medio de uno de los siguientes procesos biotecnológicos:

- a) Técnica del ADN recombinante.
- b) Expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariotas y eucariotas, incluidas las células de mamífero transformadas.
- c) Métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.

2. Medicamentos veterinarios empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados.

3. Medicamentos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva cuya indicación terapéutica sea el tratamiento de alguna de las enfermedades siguientes: síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, trastornos neurodegenerativos,

diabetes, enfermedades víricas, enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes.

4. Los medicamentos designados como medicamentos huérfanos, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999<sup>20</sup>.

Es opcional para aquellos que no cumplen alguna de las categorías previas, siempre que represente una innovación desde el punto de vista técnico, científico o terapéutico, o que el producto sea de interés para la salud pública de seres humanos o animales<sup>3</sup>. Con respecto a lo que se considera “innovación”, la EMA no ha establecido unos criterios concretos, quedando dicha designación a su consideración<sup>21</sup>.

La mayoría de los medicamentos no son candidatos al registro por procedimiento centralizado, sino que reciben una autorización de la autoridad nacional competente en los diferentes estados miembro<sup>22,23, 24, 25</sup>

### ***Procedimiento descentralizado***

El procedimiento descentralizado de registro de un medicamento es el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro cuando el medicamento no disponga previamente de una autorización en ningún Estado miembro de la Unión Europea en el momento de la solicitud. En este supuesto, el titular del medicamento en cuestión solicitará a un Estado miembro de su elección – erigido por ello como Estado miembro de referencia (EMR)– un informe de evaluación, una propuesta de ficha técnica, etiquetado y prospecto. Tendrá para ello un plazo de 120 días a partir de la recepción de su solicitud. El Estado miembro de referencia hará llegar esta documentación al resto de Estados miembros interesados y al propio solicitante. En los noventa días siguientes a la recepción de la documentación, los Estados miembros concernidos (EMC) aprobarán ésta e informarán de ello al Estado de referencia. El solicitante deberá contestar a todas aquellas objeciones, si las hubiera, emitidas por los EMC y por el propio EMR. El Estado de referencia, se ocupará de

garantizar el acuerdo general y de poner fin al procedimiento, informando de ello al titular del medicamento. Los Estados miembros implicados tendrán un plazo de treinta días para actuar de conformidad con este acuerdo general. La autorización vendrá de la mano de todos los Estados miembros en donde se haya presentado la solicitud, a la vista de la documentación preparada por el Estado miembro elegido como de referencia.

Puede ocurrir que uno de los Estados miembros concernidos no pueda aprobar esta documentación porque estime que existe un riesgo potencial grave para la salud pública de su población. Este Estado comunicará a todos los implicados en el procedimiento, de forma detallada, su postura y las razones que le mueven a actuar en esta dirección. El Estado miembro de referencia pondrá entonces en conocimiento del Grupo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado de Medicamentos de Uso Humano (CMDh), esta situación. En el seno de este órgano, los Estados miembros implicados intentarán llegar a un acuerdo sobre las medidas a seguir. El solicitante podrá emitir consideraciones al respecto.

Si en el plazo de sesenta días fracasan los intentos por acercar posturas dentro de este órgano, el Estado miembro de referencia informará pormenorizadamente a la EMA de las cuestiones sobre las que los Estados discrepan y los motivos de este desacuerdo, con el fin de que ésta ejerza su labor de arbitraje, a través de un procedimiento comunitario –ahora convertido en “centralizado”– que culminará con una decisión vinculante de la Comisión. Esta resolución tendrá carácter vinculante para todos los Estados miembros implicados (esto es, aquellos que fueron parte del procedimiento de reconocimiento mutuo que dio origen al arbitraje obligatorio), que tendrán que aplicar la misma en un plazo de treinta días<sup>26</sup>

### ***Procedimiento de reconocimiento mutuo***

Este procedimiento de registro es el indicado para conseguir la autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, pero a diferencia del procedimiento descentralizado, el medicamento en cuestión ha de estar autorizado

en algún Estado miembro. El Estado en el que el medicamento está autorizado ejercerá de EMR y los demás estados reconocerán la primera evaluación realizada por dicho EMR. En el caso de que no se llegase a un acuerdo también se podrá lanzar un arbitraje que será resuelto por parte de la EMA y cuyas conclusiones serán asumidas por todos los Estados implicados y por el propio solicitante. El calendario de este procedimiento constaría de una fase nacional de 210 días en la que se obtiene la autorización nacional, posteriormente el solicitante comunicará al EMR su decisión de iniciar un reconocimiento mutuo indicando los Estados (EMC) en los que quiere solicitar la autorización. A partir de este momento se iniciaría la fase europea con una duración de 90 días para la evaluación del informe realizado por el EMR y de la documentación presentada por el solicitante<sup>26</sup>.

La autorización de un medicamento en varios Estados miembro (aprobado mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado) puede ser expandida a Estados miembro adicionales. En ese caso, se puede iniciar otro procedimiento de reconocimiento mutuo (“uso repetido”) con el país/los países interesados como EMC y uno de los que cuentan con la autorización como EMR<sup>3</sup>.

#### **I.1.4.2 Procedimiento nacional**

En el procedimiento nacional, son los Estados miembros, a través de sus respectivas agencias nacionales, quienes otorgan o deniegan las autorizaciones de comercialización, de acuerdo a su ordenamiento jurídico interno, y para una comercialización dentro, exclusivamente, de sus propias fronteras.

En el caso de España, la evaluación y emisión de la autorización de comercialización se llevan a cabo por la AEMPS. En España, la normativa que establece el procedimiento nacional de autorización de un medicamento se contiene en el Real Decreto 1345/2007<sup>27</sup>, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Esta norma reglamentaria se ocupa, en particular, de regular los requisitos que han de cumplir las solicitudes de autorización de comercialización de un



medicamento en España; de los procedimientos de autorización, suspensión y revocación de dichas autorizaciones, así como de sus modificaciones; de la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto de los medicamentos; de las condiciones particulares que afectan a determinadas clases de medicamentos (hemoderivados, vacunas y alérgenos, radiofármacos, medicamentos tradicionales a base de plantas, homeopáticos y gases medicinales); de las obligaciones del titular del medicamento; de los procedimientos comunitarios descentralizados o de la inscripción en el registro de medicamentos, en desarrollo de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>11</sup> y la referida normativa comunitaria.

Este procedimiento de registro tiene un calendario de 210 días para la evaluación de la documentación presentada por el solicitante y la emisión de un informe. En caso de dictamen desfavorable el solicitante podrá efectuar las alegaciones que considere oportunas en un plazo de 15 días. Dichas alegaciones serán evaluadas emitiéndose un dictamen final<sup>6</sup>. En caso de resolución favorable, se autorizará la venta de dicho medicamento y sus condiciones de comercialización (incluyendo datos administrativos, ficha técnica, etiquetado y prospecto). En caso contrario, la Agencia comunicará al solicitante de la autorización denegada los recursos que procedan.

Buscando garantizar el adecuado control de los nuevos medicamentos, se exige la renovación de la autorización de comercialización a los cinco años de haber sido concedida. Ratificada la misma, el período de validez será, normalmente, ilimitado; continuando la labor de farmacovigilancia<sup>21</sup>.

La autorización también podrá ser temporalmente suspendida o definitivamente revocada por la AEMPS (artículos 68, 69 y 70 del Real Decreto 1345/2007<sup>27</sup>), de oficio o a solicitud del titular de la autorización, así como modificada.

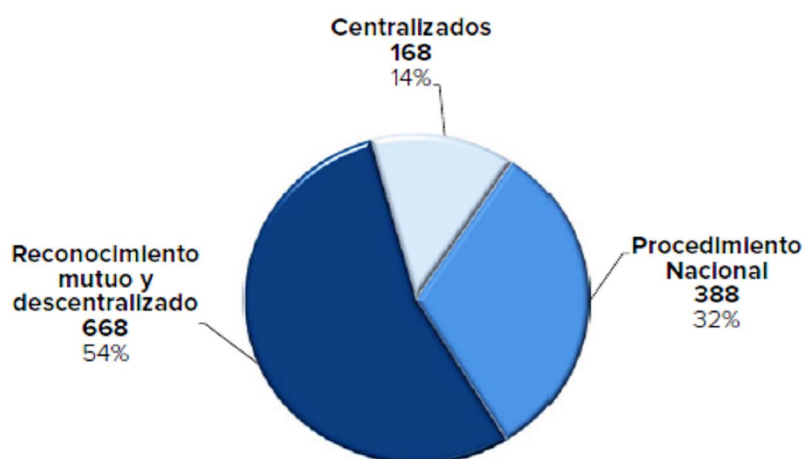
**Tabla 1.** Características y diferencias de los distintos procedimientos de registro

	Agencia donde se presenta la solicitud	Duración (días)	Comité de evaluación	Emisión de la autorización	Validez de la autorización
<b>Procedimiento centralizado</b>	EMA	210	CHMP	Comisión Europea	Toda la UE
<b>Procedimiento descentralizado</b>	Agencias reguladoras de los Estados miembros implicados	210	Comités de las Agencias de los Estados miembros implicados	Agencias de los Estados miembros implicados	Estados miembros implicados en el procedimiento
<b>Procedimiento reconocimiento mutuo</b>		90 (+210 autorización nacional)			
<b>Procedimiento nacional</b>	AEMPS	210	CMH	AEMPS	Sólo España

Tomado de García-Escribano et al. 2013<sup>6</sup>

Así, en España, del total de 1.224 medicamentos autorizados en el año 2014 (Figura 3), 668 (54%) correspondieron a medicamentos autorizados por procedimiento descentralizado/ reconocimiento mutuo, 388 (32%) a medicamentos autorizados por el procedimiento nacional y 168 (14%) a medicamentos registrados en España provenientes de un procedimiento centralizado autorizado por la Comisión Europea.<sup>28</sup>

**Figura 3.** Autorizaciones por tipo de procedimiento en 2014



Tomado de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2015<sup>28</sup>

### **I.1.4.3 Autorización condicional de comercialización de medicamentos.**

En determinadas ocasiones, persiguiendo la protección de la salud de los ciudadanos, conviene acortar el procedimiento previo de autorización de un medicamento. En este sentido, el Reglamento (CE) núm. 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006<sup>29</sup>, aborda la autorización condicional de medicamentos en la Unión Europea. En determinadas categorías de medicamentos (los destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales; aquellos otros reservados a situaciones de emergencia, en respuesta a amenazas para la salud pública; o los calificados como medicamentos huérfanos), para satisfacer necesidades médicas no cubiertas por el mercado (o por constituir un avance terapéutico sustancial respecto a tratamientos ya existentes), puede ser necesario conceder autorizaciones de comercialización basadas en datos clínicos “menos completos de lo habitual”.

No obstante, y debido a los riesgos que ello supone, estas autorizaciones se ven sometidas a unas obligaciones de farmacovigilancia más intensas de lo habitual (unas obligaciones específicas y un seguimiento extraordinario), exigiéndose a sus titulares que completen o comiencen determinados estudios para confirmar que la relación beneficio-riesgo es favorable. Aunque el medicamento se encuentre en una fase preliminar de desarrollo, su seguridad queda asegurada. Los titulares de estas autorizaciones garantizarán una información adecuada a los pacientes y especialistas sobre el medicamento en cuestión (mencionando, en el resumen de las características del producto y en el prospecto, el carácter de su autorización), llevarán un registro detallado de las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento (con el fin de garantizar la salud pública y la de los concretos pacientes afectados) o emitirán informes periódicos en materia de seguridad a las autoridades competentes.

Estas autorizaciones tendrán un carácter provisional, con un período de validez de un año, y posibilidad de renovación, a solicitar seis meses antes de la fecha de expiración de la autorización. Asimismo, se trata de una autorización condicional, a renovar o no anualmente en función del cumplimiento de los requisitos señalados. Una vez se hayan suministrado los datos que faltan, deberá poder sustituirse ésta por una autorización de comercialización no condicional<sup>21</sup>.

#### **I.1.4.4 Autorizaciones concedidas en circunstancias especiales.**

El ordenamiento europeo contempla otros procedimientos especiales de autorización, como la evaluación acelerada (que reduce el tiempo de estudio de 210 a 150 días (artículo 14 del Reglamento (CE) núm. 726/2004)<sup>19</sup>, la autorización concedida en circunstancias excepcionales (artículo 14.8 del Reglamento (CE) núm. 726/2004)<sup>19</sup> (para aquellos casos en los que no concurren algunos de los requisitos previstos por el Derecho europeo para otorgar una autorización condicional) y el uso compasivo. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que mientras para las autorizaciones condicionales no se desea que sigan siendo siempre condicionales, esto es precisamente lo que prevé la legislación para las dictadas en circunstancias excepcionales, contemplando una serie de condiciones a las que las mismas se supeditan. Con carácter general, nunca será posible constituir el expediente completo de una autorización de comercialización concedida en circunstancias excepcionales.

El Gobierno aprobó en 2009 una norma reglamentaria regulando la disponibilidad del medicamento en situaciones especiales: el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio<sup>30</sup>. Esta norma pretende facilitar el uso compasivo, esto es, el acceso a medicamentos en fase de investigación clínica a aquellos pacientes que no dispongan de una alternativa terapéutica satisfactoria que sufran una enfermedad gravemente debilitante o que ponga en peligro sus vidas y que no forman parte de un ensayo clínico. El acceso a los medicamentos en investigación (o no autorizados en España) podrá gestionarse telemáticamente para cada paciente, y también a través de una autorización temporal emitida por la AEMPS, en coordinación con el resto de agencias europeas, para un grupo de pacientes. No es ya necesaria la autorización de la AEMPS para cada caso concreto. Los pacientes que reúnan los requisitos indicados en el protocolo podrán acceder directamente al uso compasivo.

El Real Decreto 1015/2009 también se ocupa, en otro orden de cosas, del acceso a medicamentos autorizados en otros países pero no en España, que no estén en investigación y cuyo uso sea imprescindible para el paciente (el acceso a medicamento

extranjero), y de los medicamentos utilizados en condiciones distintas a las previstas en la ficha técnica (uso off-label o fuera de indicación).

### **I.1.5. Información del Producto**

Todo el proceso de evaluación culmina materialmente con la aprobación de la denominada Ficha Técnica (Summary of the Product Characteristics), documento que contiene un resumen de la información científica esencial de la especialidad farmacéutica que será difundida a los médicos y farmacéuticos en ejercicio.

De acuerdo con lo establecido en la Ley de Garantías y Uso racional<sup>11</sup>, la Ficha Técnica ha de reflejar las condiciones de uso autorizadas para el medicamento sintetizando la información científica esencial para los profesionales sanitarios. Por tanto, la Ficha Técnica forma parte intrínseca e integral de la autorización de comercialización. Así, de acuerdo a lo detallado en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre<sup>31</sup>, las autorizaciones que expiden las autoridades competentes, ya sea nacionales (AEMPS) o comunitarias (Comisión Europea) se componen de la Decisión propiamente dicha (recogiendo la base legal para la emisión del oficio) y tres anexos: El anexo I contiene la Ficha Técnica autorizada, el anexo II las condiciones de autorización y el anexo III el etiquetado y el prospecto.

La Ficha Técnica es un documento estándar que recoge la información siguiendo una estructura fija para todos los medicamentos y en todos los países de la Unión Europea. En la actualidad y desde diciembre de 1999 la Directriz sobre la Ficha técnica de la Comisión Europea señala los términos en el que los laboratorios deben presentar sus propuestas. La información contenida en ella será el resultado del proceso de evaluación<sup>32, 33</sup>.

La redacción de la indicación terapéutica reflejada en la Ficha técnica no siempre se limita a la patología para la que está destinada, sino que la población diana está especificada (por ejemplo, subgrupos de pacientes), en relación con la incluida en los

ensayos clínicos en los que se generó la evidencia. Los biomarcadores participan a veces en la delimitación de los grupos de pacientes, mencionados en la indicación.

### **I.1.6. Guías para el desarrollo de medicamentos (*“Scientific Guidelines”*)**

Un procedimiento coordinado de registro exige estándares comunes en la evaluación de la calidad y en los requerimientos de la seguridad y eficacia de los medicamentos.<sup>2</sup> Desde su establecimiento la EMA ha emitido recomendaciones, guías, publicaciones iniciales y otros documentos oficiales para guiar el diseño y comunicación de los ensayos realizados con intención de formar parte del registro de un medicamento<sup>35</sup>.

A diferencia de los documentos de referencia en la práctica clínica, en el entorno de la regulación de medicamentos, una guía es un documento comunitario, con una base legal explícita, que proporciona asesoramiento a los solicitantes de una autorización de comercialización, a las autoridades competentes u otras partes interesadas sobre la mejor manera de cumplir con las obligaciones establecidas en la legislación farmacéutica comunitaria<sup>2</sup>. Las guías reguladoras proporcionan una visión armonizada sobre cómo los Estados miembro de la Unión Europea y la EMA interpretan y aplican los requerimientos contenidos en las directivas comunitarias para la demostración de calidad, eficacia y seguridad<sup>36</sup>. Asimismo, aseguran la consistencia entre productos de la misma área y mejoran la transparencia de las decisiones tomadas sobre el registro de los medicamentos. También proporcionan una referencia a las compañías cuando desarrollan un nuevo producto<sup>2</sup>. Estas guías están disponibles en la página web de la EMA<sup>37</sup>.

A mayor escala, el CHMP (además de desarrollar guías europeas) también está involucrado en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), que explora el desarrollo a nivel mundial de los medicamentos. La ICH también trabaja en el desarrollo de requerimientos generales estandarizados entre Europa, Japón y Estados Unidos<sup>2</sup>.

Si establecemos un nivel jerárquico en la generalizabilidad de las distintas guías existentes, el primer nivel correspondería a las guías derivadas de las conferencias tripartita de armonización (ICH). EL objetivo de la ICH es evitar que, ante una misma evidencia científica, los requisitos de las autoridades sanitarias de Europa, Japón y Estados Unidos sean distintos, lo que motiva investigación redundante. En la ICH participan autoridades reguladoras y representantes de las asociaciones de la industria farmacéutica de las tres regiones. Las guías ICH establecen los requisitos mínimos para la toma de decisiones en materia de eficacia, seguridad y calidad de los productos medicinales, asegurando la homogeneidad en los criterios aplicados en las tres regiones que la suscriben. Estas guías, junto con otras recomendaciones ICH, están disponibles en su web (<http://www.ich.org>)<sup>8,38</sup>

Por su naturaleza general y con motivo de la necesidad de consenso, las guías ICH no cubren con suficiente detalle algunos aspectos metodológicos importantes. En un segundo nivel, las guías del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia europea (EMA), las de la Food and Drug Administration (FDA) y las del Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, de Japón (PMDA), establecen recomendaciones destinadas a sus respectivas áreas geográficas de influencia. Estas guías abordan temas más concretos o con un mayor nivel de detalle que las directrices ICH, y consideran en cada caso las características sanitarias, legales y culturales de su entorno, si bien dentro del ámbito definido por las guías armonizadas de la ICH.

En el apartado clínico, las directrices del CHMP se centran en el desarrollo de medicamentos para indicaciones concretas. Sin embargo, con objeto de disponer de referencias metodológicas transversales, el CHMP ha elaborado guías específicas que cubren aspectos metodológicos esenciales, aplicables independientemente de la naturaleza del medicamento y su indicación terapéutica<sup>8</sup>.

Estos documentos no son legalmente vinculantes pero reflejan el estado del arte científico y tienen el estatus de recomendaciones quasi-vinculantes<sup>39</sup>, por lo que se espera que sean seguidos. En casos especiales puede haber desviaciones pero han de ser adecuadamente justificadas.<sup>3</sup> La EMA recomienda discutir con los reguladores

europeos estas desviaciones durante la fase de desarrollo del producto en el seno del procedimiento de asesoramiento científico<sup>36</sup>.

Las guías las prepara el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en consulta con las autoridades reguladoras de la Unión Europea<sup>36</sup>. La labor del CHMP se apoya en un número de grupos de trabajo, formados por expertos con conocimiento en un área científica particular, entre cuyas tareas está la preparación de las guías de evaluación para mejorar la coordinación entre las partes y así facilitar la evaluación<sup>40</sup>.

La elaboración de una nueva guía sigue un procedimiento estandarizado, que se inicia con la elección del tema. Éste surge a partir de la propuesta que elaboran los distintos grupos de trabajo, a sugerencia de los Estados Miembro, de los miembros de los comités científicos, o de las denominadas partes interesadas (industria farmacéutica, sociedades científicas, asociaciones de pacientes). A veces su necesidad viene determinada por los problemas derivados de otros medicamentos, cuestiones surgidas en el marco del asesoramiento científico o el desarrollo de nuevas tecnologías, nuevas prácticas o nuevas áreas terapéuticas. Una vez acordado, se suceden los siguientes pasos:

1. Selección del tema e inclusión en el programa de trabajo correspondiente
2. Nombramiento de ponente (y, si fuera necesario co-ponente), responsable de la elaboración del documento inicial y de los que se generen con posterioridad
3. Elaboración de un informe preliminar (concept paper), que brevemente debe indicar los temas específicos, novedades o puntos controvertidos que deben discutirse en la guía, sin elaborar las respuestas a dichas cuestiones
4. Adopción del informe preliminar y emisión para consulta pública (a través de la página web de la EMA) a las partes interesadas
5. Preparación del borrador inicial de la guía, siguiendo una estructura predefinida
6. Emisión del borrador para consulta a las partes interesadas, en un período de comentarios establecido en el documento (y generalmente oscila entre 3 y 6 meses)



7. Recogida de comentarios, que suelen proceder (así se espera) de los Estados miembro de la UE, otras autoridades reguladoras (FDA, Health Canada, etc), asociaciones europeas de la industria, sociedades científicas, asociaciones de pacientes/consumidores o de profesionales sanitarios, entre otros

8. Preparación de la versión final, tras la valoración e incorporación (si procede) de los comentarios recibidos, si así se considera por el grupo de trabajo.

9. Adopción de la guía final por el CHMP o la Comisión Europea (en función del carácter de la guía) para su publicación posterior en la página web de la EMA y en el Volumen 3 de “The Rules governing medicinal products in the European Union.”<sup>41</sup>

10. Implementación o entrada en funcionamiento, normalmente en el período de 6 meses posterior a su adopción. En general tienen carácter prospectivo, salvo en circunstancias excepcionales (como los relacionados con un riesgo de salud pública) en las que puede anunciarse en los documentos preliminares<sup>39</sup>.

Por tanto, dependiendo del estatus de la guía, pueden encontrarse disponibles uno o más documentos:

- informe preliminar (concept paper);
- borrador de guía (draft guideline);
- revisión de los comentarios recibidos durante el período de consulta pública (overview of comments);
- guía adoptada (adopted guideline).

Se distribuyen en cinco áreas, intentando ajustarse a las partes del CTD (Common Technical Document) al que hagan referencia:

- Calidad
- Medicamentos biológicos
- Preclínica

- Eficacia y seguridad clínica: En esta sección las guías están además organizadas por grupos terapéuticos:

- o Clinical pharmacology and pharmacokinetics
- o Alimentary tract and metabolism
- o Blood and blood forming organs
- o Blood products (including biotechnological alternatives)
- o Cardiovascular system
- o Dermatologicals
- o Genito-urinary system and sex hormones
- o Anti-infectives for systemic use
- o Antineoplastic and immunomodulating agents
- o Rheumatology/Musculo-skeletal system
- o Nervous system
- o Respiratory system
- o Herbal medicinal products
- o Information on medicinal products
- o Radiopharmaceuticals and diagnostic agents
- o Allergy/Immunology
- o Biostatistics
- o General

- Multidisciplinar: Esta sección contiene guías que afectan a más de un área específica o en las que han intervenido varios grupos de trabajo.

- Guías sobre medicamentos a base de plantas: El Comité de Medicamentos a base de Plantas establece las monografías comunitarias de plantas. Aunque estos documentos están fuera del alcance del procedimiento de guías europeas, son relevantes para el registro y la autorización de los medicamentos a base de plantas<sup>36</sup>.

Dependiendo del momento en que se hayan publicado se han denominado “Note for guidance” o “Guideline”, aunque responden al mismo concepto, y por tanto se consideran términos intercambiables. Otros documentos (como “Position Paper” o “Points to consider”) proporcionan asesoramiento sobre aspectos más concretos, como áreas en las que existe experiencia limitada en el desarrollo de medicamentos y en un terreno rápidamente cambiante se necesita un documento más flexible, o aquellos temas que precisan una mayor elaboración para incorporarlos en la guía correspondiente en la siguiente revisión<sup>39</sup>.

### **I.1.7. Agencias Reguladoras de Medicamentos**

La repercusión que sobre la salud pública y sobre la salud individual pueden tener los medicamentos ha hecho que sea uno de los sectores con mayor nivel de intervención.

Como se ha mencionado más arriba, todo el ciclo vital del medicamento se encuentra ampliamente regulado: su desarrollo e investigación, tanto preclínica como clínica; su fabricación y registro; la información que le acompaña; su comportamiento en cuanto a su seguridad una vez que ha sido comercializado; su precio; su financiación por los prestadores de servicios de salud; su publicidad, e incluso cómo deben ser destruidos y tratados sus residuos; la regulación se extiende también a sus investigadores, fabricantes, distribuidores, comercializadores, dispensadores y prescriptores.

Sin ninguna duda, el objetivo último de todas estas normas es salvaguardar la salud de los ciudadanos, siendo las autoridades sanitarias correspondientes las encargadas de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos en el mercado.<sup>9</sup>

De forma global, la función de las agencias nacionales europeas es evaluar la información presentada por las compañías farmacéuticas acerca de un nuevo medicamento para asegurar que se cumplan los requisitos de eficacia, seguridad y calidad antes de que se conceda la autorización de comercialización de los mismos. El fin último de cada una de estas agencias es la protección de la salud de los ciudadanos que utilizarán los medicamentos<sup>6</sup>.

#### **I.1.7.1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

La agencia reguladora en materia de medicamentos a nivel nacional es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS se crea en 1997, como organismo autónomo dependiente del Ministerio de Sanidad, con la denominación primitiva de Agencia Española del Medicamento, por la Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social (que nació como Ley de acompañamiento a los presupuestos generales del Estado para el año 1998), con competencias en materia de medicamentos de uso humano y veterinario<sup>42</sup>.

Estas competencias de esta Agencia se ampliaron en 1998 por el artículo 77 de la Ley 50/1998, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, recogiendo una serie de nuevas funciones en materia de medicamentos de uso veterinario, que pasa a desempeñar la AEMPS bajo la dirección del hoy denominado Ministerio de Agricultura y, en su caso, de las Comunidades Autónomas con competencias en materia de sanidad veterinaria<sup>43</sup>.

En 1999, ve la luz el primer Estatuto de esta Agencia, aprobado por el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, hoy derogado por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto<sup>44</sup>.

Posteriormente en el año 2003, se designó a la Agencia como responsable, junto con la Dirección General de Farmacia, de la ejecución de la política farmacéutica. Actualmente, la AEMPS, como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, es responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medio ambiente.

En 2003 (Artículos 31 y 32 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud), junto a algunas variaciones organizativas, este organismo pasa a denominarse oficialmente Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), al incluirse los productos sanitarios, los cosméticos, los productos de higiene y los biocidas de uso clínico y personal dentro de su ámbito de competencias<sup>45</sup>.

*La estructura de la Agencia* está compuesta por:

1. Órganos directivos, que incluye al presidente, vicepresidente, director, secretaría general y los distintos departamentos, incluyendo:

a) Inspección y Control de Medicamentos, cuyas funciones son: realizar las inspecciones de normas de correcta fabricación, buenas prácticas de laboratorio, buena práctica clínica y de farmacovigilancia; también tramita las autorizaciones de los laboratorios farmacéuticos y desarrolla las funciones en materia de control de los medicamentos legales (incluyendo los estupefacientes y psicótopos) e ilegales, que corresponden al ámbito de competencia de la Administración General del Estado.

b) Medicamentos de Uso Humano, al que le corresponden las funciones relativas a la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, la evaluación y autorización de los productos en fase de investigación clínica y ensayos

clínicos, así como la revisión y adecuación de los medicamentos de uso humano ya comercializados.

c) Productos Sanitarios, al cual le corresponden las funciones relativas a la evaluación de la idoneidad sanitaria y de la conformidad con la reglamentación de los productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene y biocidas de uso clínico y personal; las de autorización, certificación CE de conformidad y registro de dichos productos y de sus empresas fabricantes e importadoras, así como las actuaciones de vigilancia y control del mercado que se deben realizar sobre los mismos; las de evaluación y autorización de investigaciones clínicas con productos sanitarios; y autorizaciones expresas de importación y/o utilización de dichos productos.

d) Medicamentos Veterinarios, al cual corresponde desarrollar las funciones relativas a la evaluación, autorización y registro de las especialidades farmacéuticas y demás medicamentos especiales de uso veterinario; la evaluación y autorización de los productos en fase de investigación clínica y de los estudios y ensayos complementarios; así como la revisión y adecuación de los medicamentos de uso veterinario ya comercializados y la planificación estratégica y evaluación de la farmacovigilancia veterinaria.

## 2. Unidad de Apoyo a la Dirección

3. Organismo Notificado, el cual se encarga de evaluar aquellos productos sanitarios que soliciten la certificación que les permita colocar el mercado CE.

4. Órganos colegiados y consultivos. La AEMPS se ha dotado de once comités técnicos, que funcionan como órganos colegiados de ésta para el asesoramiento y coordinación técnica y científica de la labor de la misma en relación con los medicamentos de uso humano y veterinario<sup>14, 46</sup>.

5. La AEMPS también cuenta con diferentes comités científicos de composición mixta, que cuentan con la presencia de responsables de la propia AEMPS y de otros

órganos de la Administración General del Estado, así como de la Administración autonómica, de expertos externos de reconocido prestigio (procedentes del Sistema Nacional de Salud o de la Universidad) y de representantes de las asociaciones de consumidores y usuarios y/o de asociaciones profesionales de médicos, farmacéuticos o veterinarios. En fin, en sus actuaciones, la AEMPS se regirá por los principios de objetividad, imparcialidad, independencia, transparencia y confidencialidad de la información<sup>8</sup>.

### **I.1.7.2 Agencia Europea de Medicamentos**

La Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) es el organismo regulador que proporciona el asesoramiento científico a las instituciones europeas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos tanto humanos como veterinarios que se usan en la Unión Europea<sup>2</sup>.

En 1993 tras la imperiosa necesidad de un órgano europeo que ejecutase la política farmacéutica comunitaria en materia de evaluación y registro de medicamentos en Europa, se creó la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA), cuyo marco legal se recogía en el Reglamento 2309/93. En el año 2004 se publicó un nuevo Reglamento (726/2004)<sup>19</sup> tras la revisión del funcionamiento de la EMEA, modificándose las funciones de ésta con el fin de adecuarse a la evolución científica. A partir de esta fecha la Agencia pasó a denominarse Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La EMA tiene su base en Londres, Reino Unido. Actualmente está formada por representantes de 28 Estados Miembro de la Unión Europea junto a tres países del Área Económica Europea<sup>47</sup>.

La EMA no tiene capacidad para adoptar decisiones imperativas, sus funciones son básicamente de asesoramiento y coordinación. Quien otorga, suspende, modifica y revoca las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se acogen a los procedimientos comunitarios es la Comisión Europea, de la que tiene una dependencia orgánica y presupuestaria de la Comisión Europea. La fase instructora del

procedimiento se deja en manos de la EMA, pero la decisión última que pone fin al mismo proviene de la Comisión, aunque asistida por la propia EMA y sus comités (el Comité permanente de medicamentos de uso humano y su homólogo para los medicamentos veterinarios), compuestos por expertos de los Estados miembros<sup>14</sup>.

La función principal de la EMA es la promoción y protección de la salud, tanto de los seres humanos como de los animales, mediante la coordinación de la evaluación de los medicamentos que serán usados en unos y en otros. Dicha evaluación será utilizada por la Comisión para decidir si un medicamento puede ser autorizado para su comercialización en Europa.

En cuanto a su *estructura*, la EMA está constituida por:

1. El director ejecutivo, responsable máximo de la agencia.
2. El consejo de administración, encargado de aprobar los reglamentos de los comités científicos, elaboración de informes y del programa anual de trabajo, así como de la elaboración de los presupuestos anuales de la agencia.
3. Los comités científicos, formados por representantes de las diferentes agencias de medicamentos nacionales. Son los responsables últimos en las materias que les competen a cada uno de ellos<sup>6</sup>.

La EMA cuenta con siete *comités científicos* para llevar a cabo las evaluaciones científicas. Estos Comités son los responsables de la elaboración de las opiniones y dictámenes científicos emitidos por la EMA<sup>18, 47</sup>.

Son los siguientes:

- a. Comité de medicamentos de uso humano (CHMP)
- b. Comité de evaluación del riesgo en materia de farmacovigilancia (PRAC)
- c. Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP)



- d. Comité de medicamentos huérfanos (COMP)
- e. Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC)
- f. Comité pediátrico (PDCO)
- g. Comité de terapias avanzadas (CAT)

4. La secretaría, la cual da apoyo administrativo a los diferentes comités científicos.

Además de estos comités científicos, la EMA cuenta con una serie de grupos de trabajo permanentes que dan soporte a los mismos<sup>48</sup>.

La EMA realiza otras funciones en colaboración con las agencias nacionales:

1. Control de la seguridad de los medicamentos (farmacovigilancia).
2. Arbitrajes para resolver cuestiones de seguridad que pongan en duda el beneficio-riesgo de un medicamento.
3. Inspecciones para asegurar que se cumplen las normas de correcta fabricación (GMP), la buena práctica clínica (GCP), buenas prácticas de laboratorio (GLP), así como la farmacovigilancia. Estándares que deben ser cumplidos por todos los laboratorios responsables de la fabricación de medicamentos.
4. Estimulación de la investigación e innovación en el sector de la industria farmacéutica<sup>6, 28</sup>.

#### **I.1.7.1 US Food and Drug Administration (FDA)**

La FDA, cuyo origen se remonta a 1906, es una agencia federal, por lo que depende del gobierno de la nación y el desarrollo de sus funciones se extiende a todos los estados. La organización de la misma consiste en una oficina del Comisionado, que es el responsable máximo de la agencia, y cuatro departamentos que cubren las funciones

principales de la agencia (que son las siguientes): medicamentos y tabaco, alimentación, centro global de operaciones de registro y control, y administración<sup>49</sup>.

El acuerdo de confidencialidad firmado en Septiembre de 2003 entre ambas agencias ha supuesto un mayor nivel de cooperación entre la EMA y la FDA, particularmente en relación con el asesoramiento científico en paralelo a las compañías farmacéuticas<sup>2</sup>.

Ambas Agencias comparten el mismo mandato, que se refiere a la promoción y protección de la salud pública, evaluar los medicamentos, trabajar en colaboración con expertos externos, facilitar los procedimientos. La FDA también participa como parte interesada en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en la elaboración y seguimiento de los documentos de consenso entre las partes en lo que se refiere al diseño de los ensayos clínicos, recogida de datos, monitorización y comunicación de los datos de seguridad y el análisis estadístico.<sup>2</sup>

La FDA cuenta con una estructura organizativa propia con la que lleva a cabo la evaluación de las solicitudes de autorización de medicamentos, mientras que la EMA traslada esta evaluación a las agencias nacionales de los Estados Miembro. Ambas agencias siguen procesos de evaluación similares, aunque no necesariamente finalizando con la misma valoración de la relación beneficio/riesgo.

### **I.1.8. Procedimiento de Asesoramiento Científico**

Las agencias reguladoras (AEMPS y otras agencias nacionales, la EMA, la FDA) tienen establecido un procedimiento por el que prestan asesoramiento a las compañías durante el desarrollo de un medicamento<sup>50,51,52</sup>. El objetivo es aportar la opinión de la Agencia acerca de cuestiones específicas relativas a las áreas principales del desarrollo de medicamentos (calidad, preclínica y clínica) así como aspectos de farmacovigilancia y cuestiones reguladoras<sup>53</sup>. Tiene carácter prospectivo y puede solicitarse en cualquier fase del desarrollo y para cualquier medicamento ya sea elegible para el procedimiento

centralizado o no. Debe dirigirse fundamentalmente a las estrategias del desarrollo más que a plantear una pre-evaluación de resultados que puedan ser objeto de una solicitud autorización de comercialización en un futuro cercano.

Este asesoramiento lo emite el CHMP basado en la recomendación del Scientific Advice Working Party (SAWP) en respuesta a las cuestiones planteadas por las compañías, a la luz del conocimiento científico del momento y basado en la documentación aportada. En cualquier caso, la responsabilidad del desarrollo del producto recae en la propia compañía.

El informe emitido por la Agencia no es vinculante para ninguna de las partes en lo se respecta a cualquier solicitud de comercialización de ese producto que la compañía presente en el futuro.

El asesoramiento científico resulta de especial interés para aquellas compañías que están desarrollando medicamentos:

- Para los que no existe (o no con el suficiente detalle) guías en la Unión Europea, o en las monografías de la Farmacopea Europea;
- Cuando la compañía decide plantear un desarrollo que no se encuentra en línea con las recomendaciones recogidas en las Guías que le aplican.

#### *Protocol assistance*

Se trata de una forma especial de asesoramiento científico destinado a compañías que estén desarrollando medicamentos huérfanos para enfermedades raras. Puede eventualmente incluir cuestiones referidas a los criterios de autorización de un medicamento huérfano, tales como:

- la demostración de beneficio significativo dentro del marco de la designación de medicamento huérfano;
- similitud o superioridad clínica con respecto a otros medicamentos. Esto es relevante si existe otro medicamento huérfano que pueda ser similar al producto de interés y que pueda contar con la exclusividad en la misma indicación<sup>51</sup>.

### *Otros procedimientos*

Otros procedimientos incardinados en el Asesoramiento científico son los siguientes:

- Asesoramiento científico de los estudios de seguridad postautorización (PASS) en el marco de un programa piloto de 12 meses de inicio en Julio de 2015. Se trata de un procedimiento voluntario con el objeto de mejorar el diseño de estos estudios destinados a recoger datos de seguridad del medicamento una vez en el mercado.
- Asesoramiento científico paralelo con las agencias de tecnología sanitaria, con la intención de recabar información de ambas organizaciones (reguladora y de tecnología sanitaria) en el inicio del desarrollo. Esto ayudará a establecer la evidencia que ambas partes requerirán para determinar el balance beneficio-riesgo<sup>54</sup>.
- Asesoramiento científico paralelo con la FDA. Para hacer frente a la situación en la que una compañía farmacéutica que quisiera una aprobación global debía asumir diferentes asesoramientos en las distintas regiones e incluso diferentes agencias dentro de un mismo territorio, la FDA y la EMA anunciaron en Septiembre 2004 el inicio de un programa piloto que permitiera a las Compañías pedir asesoramiento a ambas agencias simultáneamente.<sup>55</sup>

Con ello se pretende incrementar en diálogo entre ambas agencias y las compañías farmacéuticas desde fases tempranas del desarrollo de los medicamentos, evitando la replicación innecesaria de estudios o la aplicación de diferente metodología. Este procedimiento está destinado a importantes avances o problemas de seguridad. Las áreas de interés identificadas han sido las siguientes: Oncología, Vacunas, Medicamentos huérfanos, Medicamentos en la población pediátrica, Nanotecnologías, Terapias Avanzadas, Farmacogenómica y Hemoderivados, especialmente para aquellas indicaciones en las que no exista Guía específica o en caso de existir, se observen discrepancias entre ambas agencias<sup>56</sup>.

Este procedimiento se realiza a solicitud de la Compañía, aunque en circunstancias especiales podría iniciarse por alguna de las dos agencias en cooperación con la Compañía. Se pretende compartir la información y las perspectivas más que alcanzar

una armonización de los requerimientos. Al finalizar el procedimiento cada agencia proporcionará su propio informe de asesoramiento a la compañía de acuerdo a sus procedimientos y cronogramas<sup>54</sup>.

- Cualificación de las nuevas metodologías para el desarrollo de medicamentos. La EMA ofrece asesoramiento para apoyar esta cualificación para un uso específico en el contexto de la investigación y desarrollo de los medicamentos. El asesoramiento lo proporciona el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) con la recomendación proporcionada por el Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP). Como resultado, el CHMP emitirá una Opinión de Cualificación o un Asesoramiento de Cualificación<sup>57</sup>.

## **I.2 LOS BIOMARCADORES**

El objetivo fundamental del desarrollo de todas las intervenciones terapéuticas es la valoración del beneficio y riesgo que su uso conlleva. La manera más fiable de evaluar el impacto clínico de una medida terapéutica se obtiene midiendo su efecto sobre una variable clínica bien definida (por ejemplo, supervivencia, infarto de miocardio, ictus, fractura ósea, recurrencia del cáncer). Sin embargo, en determinadas enfermedades este estándar puede ser impracticable si para alcanzar dichas variables clínicas son necesarios períodos largos de tiempo o ensayos con un gran número de pacientes.

El progresivo conocimiento sobre los biomarcadores ha despertado una creciente atracción por su empleo en otras enfermedades<sup>58</sup>. Los biomarcadores que de manera fiable puedan sustituir a medidas clínicas tendrían el potencial de mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos en los que se evalúan las intervenciones sobre enfermedades crónicas. También en aquellos casos en los que el resultado clínico (como la muerte) supone un dilema ético. Así, en los ensayos que evaluaron la eficacia de los agentes antivirales en pacientes con infección por HIV se consideró la carga viral del virus de la

inmunodeficiencia humana (HIV) como un biomarcador sustituto de las variables clínicas (muerte, aparición de infecciones oportunistas). El elemento clave estará en establecer la relación entre un biomarcador concreto y las variables clínicas relevantes<sup>59</sup>.

### **I.2.1 Definición de biomarcador**

Los signos de la exploración médica han tenido una larga historia de uso en la práctica médica, desde la medida del pulso y presión arterial hasta los tests de laboratorio más complejos, y los biomarcadores no son más que los signos médicos modernos cuantificables de la manera más objetiva y, que pueden medirse de manera reproducible.<sup>59</sup>

En este contexto, existen numerosas *definiciones* del término Biomarcador, de las cuales, reflejamos las más relevantes para nuestro propósito.

- En 1998 el Biomarkers Definitions Working Group del National Institutes of Health de Estados Unidos definió biomarcador o marcador biológico como “una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos, o como un indicador de respuesta farmacológica”<sup>58</sup>. Esta definición es la más ampliamente reconocida en la literatura.
- El International Programme on Chemical Safety, patrocinado por la Organización Mundial de la Salud en 2001 estableció que un biomarcador era “cualquier sustancia, estructura, o proceso que pueda medirse en el cuerpo o en sus productos y pueda influir o predecir la incidencia de un resultado o enfermedad”<sup>60</sup>

Desde el *punto de vista regulador* nos interesan las definiciones que han adoptado las agencias de medicamentos:

- EMA: Los biomarcadores son pruebas que se emplean para seguir procesos corporales en los seres humanos y los animales. Pueden utilizarse para predecir cómo responderá un paciente a un medicamento o si padecerá o tiene probabilidades de padecer una enfermedad determinada<sup>61</sup>.
- FDA: Se define marcador biológico o biomarcador como una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos, o como un indicador de respuesta biológica a una intervención terapéutica. Puede tratarse de una característica fisiológica, patológica o anatómica, o una medida que se considera relacionada con algún aspecto de una función o proceso normal o anormal. Los biomarcadores que se miden en los pacientes previamente al tratamiento pueden utilizarse para seleccionar pacientes para su inclusión en un ensayo clínico. Los cambios en los biomarcadores tras el tratamiento pueden predecir o identificar problemas de seguridad relacionados con un medicamento candidato o mostrar una actividad farmacológica que podría predecir el beneficio de un tratamiento<sup>62</sup>.

### **I.2.2 Clasificación de biomarcadores**

En función de los distintos criterios, varias clasificaciones están disponibles en la literatura:

a) Según su *naturaleza*, los biomarcadores se han clasificado en cinco tipos<sup>63</sup>:

1. medidas fisiológicas,
2. análisis de sangre u otros análisis de tejidos o fluidos corporales,
3. datos genéticos
4. datos metabólicos
5. medidas obtenidas de imágenes

b) El Grupo de Trabajo de Biomarcadores y Variables Subrogadas del NIH clasificó los biomarcadores en función del grado de asociación con los resultados de eficacia y seguridad<sup>58</sup>:

- Tipo 0: marcador que define la historia natural de la enfermedad y se correlaciona longitudinalmente con índices clínicos conocidos.
- Tipo I: marcador que refleja los efectos clínicos de una intervención terapéutica de acuerdo con su mecanismo de acción, aunque puede que no se conozca la asociación entre el mecanismo y el resultado clínico.
- Tipo II: marcador ‘subrogado’ o sustituto de un criterio de valoración, porque un cambio en él predice el beneficio clínico. Proporciona información sobre el pronóstico clínico o la eficacia terapéutica que indica, en este caso, una fuerte correlación con una determinada característica clínica.

c) La FDA ha establecido una clasificación en términos reguladores, que se refleja en la siguiente figura:

**Figura 4.** Clasificación de Biomarcadores (FDA)

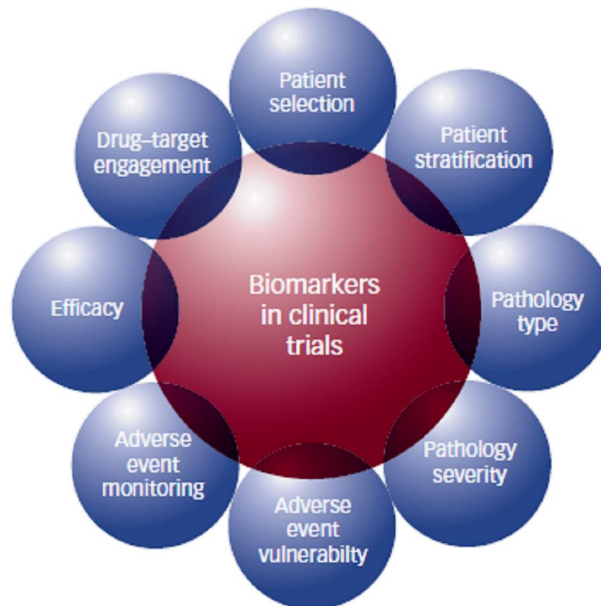
Exploratory Biomarker	Probable Valid Biomarker	Known Valid Biomarker	“Regulatory Biomarker”
A biomarker based on general exploratory or research information, such as broad gene expression screening, or collection of sera or tissue samples, and that has not reached the status of a probable valid biomarker.	A biomarker that has not reached the status of a known valid biomarker because, for example, the supporting data has not been independently replicated or is not conclusive.	A biomarker that is not being used as a regulatory biomarker, but for which there is widespread agreement in the scientific community about its biological significance and which is measured in an analytical system with well-established performance characteristics.	A biomarker being used to support scientific arguments made by the sponsor about drug dosing, safety, patient selection, or effectiveness; or that the sponsor proposes to describe in the drug label; or that are essential to achieve the dosing, safety, or effectiveness described in the drug label, or that will be used for decision making in any clinical trial or in an animal trial used to support safety.

Tomado de Cambridge Healthtech Advisors<sup>64</sup>



- d) Una clasificación que resulta de especial interés para nuestra revisión es la que considera el biomarcador en función de su lugar en el desarrollo clínico:

**Figura 5.** Tipos de biomarcadores según su aplicación y uso en el desarrollo de medicamentos



Tomado de Cummings 2010<sup>65</sup>

### **I.2.3 Desarrollo y selección de un biomarcador**

Para ser considerado como tal, un biomarcador debería satisfacer dos criterios<sup>66</sup>

- a) Estar asociado con el mecanismo biológico involucrado en la enfermedad o en el tratamiento de la enfermedad
- b) Tener el potencial de correlacionarse estadísticamente con los resultados clínicos

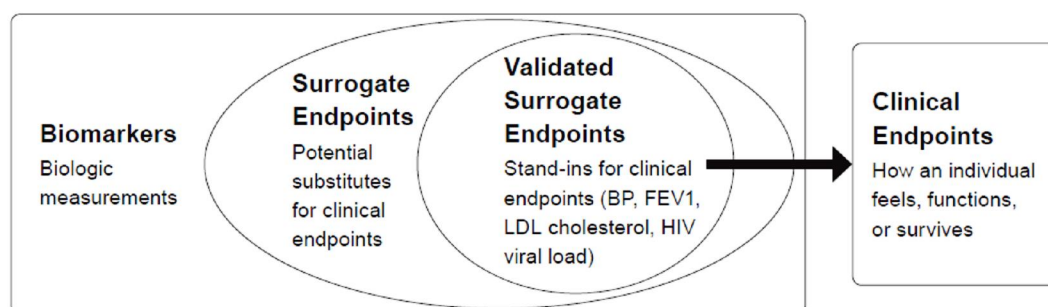
Al seleccionar un biomarcador deben considerarse una serie de parámetros cruciales<sup>66</sup>:

- El uso del biomarcador (actividad, eficacia, seguridad, diferenciación)
- Rendimiento, capacidad, requerimiento en términos de tiempo
- Reproducibilidad, fuentes de variaciones fisiológicas, sensibilidad
- Requerimientos de muestras, practicidad de su recolección
- Estabilidad de los parámetros y compatibilidad con el diseño del estudio
- Consideraciones de seguridad en la obtención y procesamiento de las muestras
- Existencia de tests o aproximaciones similares que pueden modificar la situación
- Definición del valor añadido del biomarcador

Idealmente, los biomarcadores candidatos deberían contar con datos preliminares robustos, que permitieran relacionar los cambios en el biomarcador con los efectos; un test bien definido, con una interpretación adecuada para la inferencia clínica y científica; y un procedimiento claramente establecido para la colección de muestras (momento y método) y su procesamiento<sup>67</sup>. El biomarcador óptimo debe ser sensible, específico, reproducible, simple, coste-efectivo y estable a lo largo del tiempo<sup>68</sup>.

El grado de validación científica y analítica de un biomarcador y su test dependerá de si el biomarcador es exploratorio o será usado para tomar decisiones en el ensayo<sup>67</sup>.

**Figura 6.** Relación entre biomarcadores, variables clínicas y variables subrogadas.



Tomado de FDA, 2015<sup>68</sup>

Al mismo tiempo, el desarrollo de los medicamentos podría optimizarse mediante el uso progresivo de biomarcadores categorizados jerárquicamente y que apoyarían las decisiones sobre la certeza de la eficacia de un compuesto con cada ascenso de nivel <sup>69</sup>

Nivel 1: Los biomarcadores se situarían en el nivel más bajo de predictibilidad, para confirmar el mecanismo de acción bioquímico o farmacológico. Muestran que el medicamento modula su diana bioquímica/molecular, proporcionando información farmacodinámica un nivel más allá de la exposición al fármaco que demuestra el análisis farmacocinético.

Nivel 2: Los biomarcadores confirman que el medicamento produce un efecto farmacodinámico deseado, directamente relacionado con su potencial eficacia.

Nivel 3: El biomarcador tiene poder para predecir un resultado clínico deseado que ha sido confirmado epidemiológicamente o por análisis de los resultados de múltiples ensayos clínicos. Este nivel corresponde a las variables subrogadas o aquéllas que han sido ampliamente evaluadas, y que permitirían tomar decisiones durante la fase final del desarrollo <sup>69</sup>.

#### **I.2.4 Biomarcador vs variable subrogada**

Existe un acuerdo generalizado sobre la consideración de las variables clínicas como las medidas primarias, y según algunos las únicas relevantes, de la investigación clínica. Si bien la identificación de una variable subrogada que pueda reemplazar a la variable clínica “verdadera” representaría un avance importante para la evaluación de las intervenciones preventivas o terapéutica, solo podría confiarse en estas variables si la comparación en la que se basa el parámetro subrogado fuera un fiel reflejo de la que tiene lugar en la variable clínica <sup>70</sup>. En este sentido, debe tenerse en cuenta que el objetivo de cualquier intervención terapéutica debería ir dirigido a tratar la enfermedad, no un biomarcador <sup>66</sup>.

La mayoría de los biomarcadores no son variables subrogadas. Considerando las definiciones de las agencias reguladoras, las variables subrogadas serían hallazgos o medidas que podrían ser sustituidas por variables de enfermedad en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia o la seguridad de una intervención en el tratamiento de una enfermedad. Esta definición se refiere a una pequeña categoría dentro del universo de los biomarcadores<sup>66</sup>.

Para ser considerado como tal, debe haber una evidencia científica sólida (e.g.epidemiológica, terapéutica y/o fisiopatológica) de que el biomarcador tiene capacidad de predecir un resultado clínico, de forma consistente y precisa, ya sea en términos de beneficio o daño. En este sentido, una variable subrogada es un biomarcador que de forma creíble representa a una variable clínica<sup>59</sup>.

La identificación de un biomarcador como variable subrogada requiere determinar su relevancia y validez. La relevancia se refiere a la capacidad del biomarcador de proporcionar información clínicamente relevante en cuestiones de interés para el público, los médicos y los organismos de salud pública. La validez alude a la necesidad de caracterizar la efectividad de un biomarcador o su utilidad como variable subrogada. Como esta característica no puede establecerse en términos absolutos, algunos autores más que “validación” prefieren utilizar el término “evaluación”, en referencia al proceso de estudio del biomarcador cuando se utiliza como variable subrogada para variables clínicas individuales<sup>59</sup>.

### **1.2.5 Biomarcadores en la investigación clínica sobre medicamentos**

En el desarrollo de medicamentos los biomarcadores pueden aplicarse durante la fase preclínica, en los ensayos clínicos o en la traslación de los estudios preclínicos a los clínicos.

En los *estudios preclínicos*:

- Los biomarcadores pueden facilitar la selección de modelos animales y de compuestos para ser probados

- Pueden demostrar el mecanismo de acción del producto en modelos in vivo e in vitro
- Pueden utilizarse para modelar matemáticamente los efectos de combinaciones de medicamentos para predecir los regímenes de tratamiento óptimos
- Los biomarcadores utilizados de forma rutinaria en clínica para el diagnóstico y monitorización del tratamiento en humanos pueden utilizarse en modelos preclínicos (por ejemplo, se ha adoptado el PSA, utilizado de forma rutinaria en varones para realizar screening del cáncer de próstata, para monitorizar la respuesta al tratamiento de cáncer de próstata en estudios animales)<sup>71</sup>
- El uso de biomarcadores de seguridad durante el desarrollo preclínico ayudaría a seleccionar candidatos con mayor probabilidad de ser tolerados en humanos, optimizando la evaluación de seguridad en animales<sup>72</sup>

En los *estudios clínicos* los biomarcadores pueden aplicarse<sup>69</sup>:

- en la búsqueda de dosis
- en la selección de pacientes que expresen la diana de interés
- en la estratificación de pacientes para evaluación prospectiva o retrospectiva de respuestas clínicas diferentes, para identificar subpoblaciones específicas de respondedores
- en la demostración del mecanismo de acción a nivel farmacocinético y farmacodinámico
- monitorización de riesgos
- como variables subrogadas de eficacia como predictores del resultado clínico

- Obtención de aprobación precoz provisional en determinadas circunstancias

Se han descrito una serie de *ventajas* en el uso de los biomarcadores como variables subrogadas en los ensayos clínicos:

- a) Las variables clínicas primarias, como la supervivencia, ocurren de manera tan infrecuente que su uso en los ensayos clínicos puede ser poco práctico y en ocasiones no resulta ético. Los biomarcadores pueden proporcionar evidencia intermedia de la eficacia y la seguridad de un tratamiento mientras se están generando los datos clínicos definitivos.
- b) Los resultados de seguridad de determinados biomarcadores puede reducir el riesgo de daño en los sujetos, permitiendo la suspensión de tratamientos potencialmente lesivos.
- c) Pueden contribuir al diseño de estudios más pequeños, con un menor número de sujetos expuestos a un tratamiento experimental, y obtener un desarrollo más rápido y eficiente del medicamento<sup>59</sup>.

Simultáneamente, su uso genera múltiples *incertidumbres* sobre:

- a) Si el biomarcador ofrece una medida objetiva y reproducible
- b) Si proporciona una medida precisa, que se correlaciona suficientemente con la variable clínica a la que representa
- c) Si el biomarcador mostrará en otros estudios en mismo poder predictivo que el observado en el que se estableció su validez
- d) Si cabría su uso en el desarrollo de otros tratamientos, similares o no al inicialmente testado

## **I.2.6 Papel de los biomarcadores en el registro de medicamentos**

Con frecuencia se asume que una vez se ha establecido su papel (en el contexto reducido de una investigación concreta) el biomarcador puede utilizarse sin restricciones. Esto podría conducir a conclusiones erróneas, en especial si sobre los resultados obtenidos en los estudios iniciales, se toman decisiones sobre la realización de la investigación confirmatoria a mayor escala<sup>72</sup>.

La aparición de nuevas tecnologías ha posibilitado la investigación de biomarcadores, con un incremento significativo de estudios exploratorios para delinear su utilidad. En una amplia variedad de áreas terapéuticas, se han identificado biomarcadores exploratorios, sin embargo el paso al ámbito del desarrollo y regulación de los medicamentos deben considerarse cuidadosamente.

La EMA está iniciando un procedimiento para “oficializar” determinados biomarcadores para fines específicos en el contexto de la regulación.

### **I.2.6.1 El Procedimiento de validación reguladora (Qualification Procedure)**

La EMA, a petición de los interesados, puede dar opinión sobre la cualificación del uso de un biomarcador, indicando su aceptabilidad en un uso específico en investigación y desarrollo farmacéutico, y teniendo en cuenta el asesoramiento científico proporcionado por el SAWP<sup>61,73</sup>. Esta cualificación puede otorgarse bajo dos formas:

- Opinión (CHMP Qualification Opinión) sobre la aceptabilidad del uso específico de un método (una nueva metodología o un método de imagen) en un contexto de investigación y desarrollo. El método propuesto puede aplicarse en estudios preclínicos o clínicos. La opinión estará basada en la evaluación de los datos presentados a la EMA.

Antes de la adopción final se procederá a la consulta pública de la opinión a la comunidad científica para su discusión.

- Asesoramiento (CHMP Qualification Advice) sobre protocolos y métodos futuros destinados a la cualificación y basado en la evaluación de la justificación científica y los datos preliminares disponibles<sup>74</sup>. Este procedimiento en general, está encaminado al desarrollo de productos concretos y se considera confidencial.

Basada en este asesoramiento, la EMA puede opcionalmente elaborar un documento de respaldo cuando la metodología en evaluación no puede cualificarse pero parece prometedora de acuerdo a datos preliminares. La EMA publica este documento con la aceptación de la compañía.

Las cualificaciones emitidas están reflejadas en la tabla 2. De forma adicional, se han elaborado tres documentos de respaldo (letter of support):

- Letter of support for skeletal muscle injury biomarkers
- Letter of support for micro-aneurysm formation rate (MAFR) biomarker
- Letter of support for Predictive Safety Testing Consortium translational drug-induced kidney injury biomarkers



**Tabla 2.** Relación de las Opiniones de Cualificación emitidas por la EMA

<b>CHMP qualification opinions</b>
Paediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)
Ingestible sensor system for medication adherence as biomarker for measuring patient adherence to medication in clinical trials
Total kidney volume (TKV) as a prognostic biomarker for use in clinical trials evaluating patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
Qualification of exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT-respiratory symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in COPD
In-vitro hollow fiber system model of tuberculosis (HFS-TB)
MCP-Mod as an efficient statistical methodology for model-based design and analysis of phase-II dose-finding studies under model uncertainty
ILSI / HESI submission of novel renal biomarkers for toxicity
European Medicines Agency / Food and Drug Administration qualification of nephrotoxicity biomarkers
A novel data-driven model of disease progression and trial evaluation in mild and moderate Alzheimer's disease
Alzheimer's disease novel methodologies / biomarkers for the use of cerebrospinal-fluid amyloid beta 1-42 and t-tau and / or positron-emission-tomography amyloid imaging (positive / negative) as biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials in mild and moderate Alzheimer's disease
Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for PET amyloid imaging (positive/negative) as a biomarker for enrichment for use – in predementia AD clinical trials
Low hippocampal volume (atrophy) by magnetic-resonance imaging for use in clinical trials for regulatory purpose in predementia stage of Alzheimer's disease
Novel methodologies in the predementia stage of Alzheimer's disease: cerebrospinal-fluid-related biomarkers for drugs affecting amyloid burden
Alzheimer's disease novel methodologies / biomarkers for BMS-708163

## **I.3 BIOMARCADORES EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO**

Se ha estimado que el tiempo que transcurre entre el inicio del programa de desarrollo de un medicamento para enfermedades del Sistema Nervioso hasta su aprobación por una autoridad reguladora puede suponer un período de 12-15 años<sup>75</sup>. En el caso de los medicamentos destinados a enfermedades neurológicas o psiquiátricas, se estima que ese tiempo es un 35% superior al requerido para el resto de medicamentos<sup>76</sup>. Además, presentan una mayor probabilidad de fallo (y abandono del desarrollo) en las últimas fases de la investigación clínica<sup>77</sup>. De hecho, de las 27 nuevas moléculas autorizadas por la FDA en el año 2013, sólo cuatro se aprobaron para enfermedades del Sistema Nervioso. De ellas, sólo dos eran medicamentos terapéuticos, estando los otros dos destinados al diagnóstico por imagen<sup>78</sup>. Esto, en principio, convertiría al Sistema Nervioso en una de las áreas candidatas a beneficiarse de una aplicación efectiva de los biomarcadores durante el proceso del desarrollo clínico<sup>79</sup>.

### **I.3.1 Biomarcadores en enfermedades psiquiátricas**

Las enfermedades psiquiátricas representan una de las principales causas de morbilidad. Así, siete de las veinte enfermedades más incapacitantes a nivel mundial, son trastornos psiquiátricos, figurando la depresión en el segundo lugar de la lista<sup>80</sup>. Los pacientes diagnosticados de una de estas enfermedades mueren, como media, 25 años antes que la población general<sup>81</sup>. Por tanto, resultaría de máximo interés identificar nuevos mecanismos de acción y disponer de tratamientos más eficaces<sup>81</sup>.

Los biomarcadores podrían representar una herramienta útil para identificar a las poblaciones de riesgo, tanto en el diagnóstico como en la predicción clínica del pronóstico, de las recaídas o la respuesta al tratamiento. Los numerosos estudios publicados indican varias líneas de investigación:

a) Biomarcadores moleculares basados en dianas –ómicas: basadas en DNA (genómica), mRNA (transcriptómica), o metabólica (metabolómica). Sin embargo, las enfermedades neuropsiquiátricas son trastornos poligénicos complejos, de penetrancia variable, y con elevada influencia de las condiciones externas (estrés, estilo de vida, infecciones, medicación).

b) Identificación de proteínas y otras moléculas originadas a nivel cerebral que sean expresión de los mecanismos patológicos asociados a trastornos psiquiátricos, tanto en líquido cefalorraquídeo<sup>82</sup>, como en sangre periférica<sup>83</sup>. Ambos supondrían una serie de ventajas como variables subrogada de las muestras de tejido nervioso, pero su utilidad dependería de la demostración de la existencia de paralelismo entre los procesos biológicos que tienen lugar a nivel cerebral y los parámetros medidos en las muestras periféricas<sup>83</sup>.

b) Biomarcadores de neuroimagen, con el fin de analizar la estructura, función y química cerebral, bien utilizando técnicas basadas en resonancia magnética (RMN, fRMN, resonancia magnética espectroscópica), emisión tomográfica (PET, SPECT) o técnicas de electrofisiología (electroencefalografía, magnetoencefalografía).

Estas técnicas tienen muchas limitaciones porque la descripción de la estructura, función y bioquímica cerebral presenta una baja resolución espacial y temporal y una sensibilidad reducida. La diversidad de los mecanismos celulares, sinápticos y moleculares están lejos de la resolución de las técnicas de neuroimagen para captar los trastornos funcionales, de manera que permitan su potencial aplicación al diagnóstico y al desarrollo de los medicamentos<sup>81</sup>.

### **I.3.2 Biomarcadores en enfermedades neurológicas**

Las enfermedades neurológicas comparten la mayor parte de las características mencionadas para las enfermedades psiquiátricas. En ellas se ha descrito un porcentaje superior al 50% de estudios negativos<sup>84</sup>, que impacta de forma relevante en la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas. Dos de las razones a las que se ha atribuido esta tasa de estudios fallidos han sido una elevada respuesta a placebo y la

clasificación errónea de los pacientes en los ensayo (por fallo diagnóstico o por presentar formas más leves de las requeridas)<sup>79</sup>.

Los biomarcadores se están incorporando como parte de la estrategia del desarrollo clínico y del manejo de los pacientes, existiendo varios ejemplos de ello.

*a)* En la selección de los pacientes y su estratificación en ensayos clínicos

- Uso de tomografía de emisión de positrones (PET-amiloide beta) para diferenciar pacientes con enfermedad de Alzheimer (con depósito de amiloide) de aquéllos con demencia frontotemporal (sin depósito).
- Uso de RMN en el tratamiento intravenoso del ictus con un activador del plasminógeno tisular recombinante para excluir los pacientes con hemorragia intracraneal presente (riesgo relevante de este tratamiento).
- Selección de pacientes de especial riesgo de desarrollo de Enfermedad de Alzheimer, en función de su genotipo mediante la medida de apoE (riesgo incrementado) o de presenilina (causante de EA autonómica de origen precoz).

*b)* “Target engagement”: La medida directa de la conexión entre el medicamento y su diana terapéutica es un punto relevante en la investigación clínica. Así, las técnicas de imagen no invasivas PET y SPECT pueden proporcionar esta información (fundamentalmente la relacionada con receptores) siempre que se disponga de un radioligando adecuado. También la medida de parámetros bioquímicos puede cumplir esta función (por ejemplo los cambios en las concentraciones plasmáticas de beta-amiloide tras la administración de un medicamento que reduce las concentraciones de beta-amiloide a nivel cerebral)<sup>85</sup>.

c) Evaluación de la eficacia:

- Uso de la RMN como variable principal en los ensayos fase II para evaluar la eficacia preliminar de los medicamentos frente a la esclerosis múltiple.
- Medicamentos como natalizumab o IFN- $\beta$  pueden generar inmunogenicidad, con desarrollo de anticuerpos neutralizantes, cuya medida podría considerarse como un biomarcador de eficacia.

d) Modificación del curso de la enfermedad: Se ha sugerido que la atrofia cerebral podría ser un biomarcador relevante para valorar la neurodegeneración en pacientes con EM, motivo por el cual se está utilizando en diversos ensayos clínicos para evaluar el grado de neuroprotección de los diferentes fármacos estudiados<sup>86</sup>

e) Seguridad:

- Monitorización por RMN de los fenómenos de edema vasogénico y microhemorragias cerebrales asociados al tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti-amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer<sup>87</sup>
- Medida de los niveles de anticuerpos anti-virus JC para identificar a pacientes en riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab<sup>88</sup>

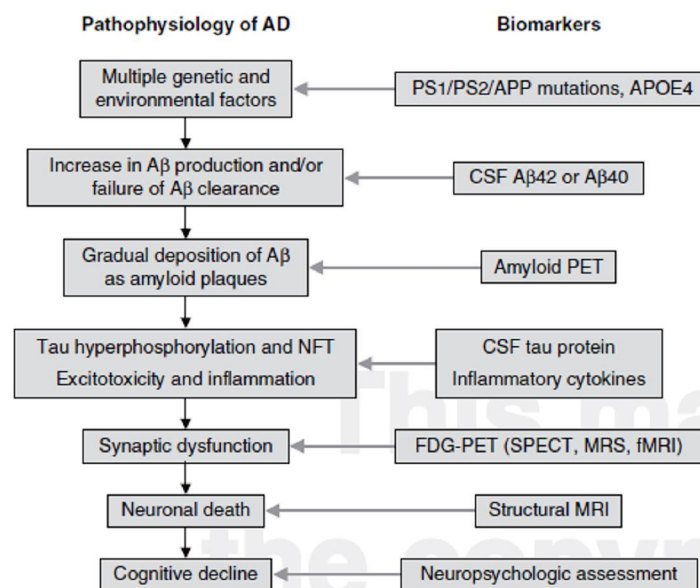
### ***Enfermedad de Alzheimer (EA).***

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de curso progresivo, fundamentalmente caracterizado por un deterioro cognitivo progresivo que afecta inicialmente a la memoria y, posteriormente, a otros dominios cognitivos, generando una alteración funcional, a la que subyace un patrón neuropatológico

caracterizado por acúmulo extracelular de la proteína  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ), depósitos intracelulares de proteína tau, pérdida neuronal y sináptica, y proliferación glial<sup>89</sup>. Los mecanismos patológicos, como la acumulación de amiloide, se activan varios años antes del inicio de los déficits cognitivos. Y más aún, el beta amiloide no es específico de EA, pudiéndose encontrar como resultado del envejecimiento normal<sup>90</sup>.

Los criterios diagnósticos de la EA se han basado fundamentalmente en criterios clínicos desde su formulación original en 1984<sup>91</sup>. Los criterios actuales<sup>92,93,94</sup> consideran la EA un trastorno complejo caracterizado por una patogénesis gradual y progresiva, con tres fases: preclínica o asintomática, prodrómica o deterioro cognitivo leve y demencia manifiesta<sup>90</sup>.

**Figura 7.** Correspondencia entre biomarcadores y procesos neuropatológicos en la EA



**Fig. 1.** Correspondence between biomarkers and neuropathology processes predicted by the amyloid cascade hypothesis. The amyloid cascade hypothesis<sup>[9]</sup> states that amyloid pathology leads to tau hyperphosphorylation and NFT formation, excitotoxicity, neuroinflammation, synaptic depletion, and neuronal death. These neurodegenerative events constitute the cause of the cognitive decline and dementia. Both CSF  $A\beta$ 42 or  $A\beta$ 40 and amyloid PET imaging are biomarkers of brain  $A\beta$  plaque deposition. CSF tau protein, FDG-PET, and structural MRI are considered typical neurodegeneration biomarkers.  $A\beta$ = amyloid- $\beta$ ;  $APOE$ = apolipoprotein E;  $APP$ = amyloid precursor protein;  $CSF$ = cerebrospinal fluid;  $FDG$ = [18F]-fluorodeoxyglucose;  $fMRI$ = functional MRI;  $MRS$ = magnetic resonance spectroscopy;  $NFT$ = neurofibrillary tangle;  $PET$ = positron emission tomography;  $PS$ = presenilin;  $SPECT$ = single photon emission computed tomography.

Tomado de Wu et al, 2011<sup>95</sup>

Los biomarcadores descritos en la EA corresponden a dos categorías: marcadores en fluidos (líquido cefalorraquídeo, sangre periférica) y medidas de imágenes (resonancia magnética –RMN-, espectroscopia por resonancia magnética –ERM-, tomografía por emisión de positrones –PET-) <sup>96</sup>

- Biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo

Los biomarcadores más estudiados en el LCR son los péptidos  $\beta$ -amiloide y la proteína tau. Tres biomarcadores del líquido cefalorraquídeo ( $A\beta_{42}$ , tau total y tau fosforilada) reflejan las características patológicas centrales de la EA. Estudios realizados en pacientes con patología confirmada de EA han demostrado que la disminución de los niveles de  $A\beta_{1-42}$  y un aumento de los niveles de tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) constituyen una característica específica de la patología tipo EA <sup>89</sup>. Otro de los péptidos resultantes de la degradación de la proteína precursora de amiloide, el péptido  $A\beta_{40}$ , no varía en su concentración durante el desarrollo de la enfermedad]. El uso del cociente  $A\beta_{42}:A\beta_{40}$  podría evitar los falsos negativos en aquellos casos que partan de cifras muy elevadas de producción de péptidos amiloides <sup>96</sup>.

- Biomarcadores en sangre

De un lado, se miden concentraciones séricas de proteínas cerebrales con expresión anormales en la EA, como  $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$ . Frente a la recolección de muestras mediante punción lumbar, las muestras de sangre representan un método mínimamente invasivo, de fácil obtención y procesado. Sin embargo, debido a la barrera hematoencefálica, las concentraciones séricas de proteínas cerebrales son varios órdenes de magnitud menores. Además, muchas de estas proteínas sufren de un proceso catalítico, antes de cruzar tanto la barrera hematoencefálica como plasmática, por lo que se determinaría en sangre serían secuencias peptídicas de menor tamaño. Además, se ha demostrado una distinta regulación de la concentración de proteínas en LCR y sangre, por lo que la medida en los dos compartimentos no es correlacionable <sup>97</sup>.

Por otro lado, se han identificado una serie de proteínas y genes directamente implicados en la fisiopatología de la EA. La mayoría de éstos son marcadores que indican un incremento del riesgo, aunque hay sujetos que presentando el biomarcador no desarrollan la enfermedad. Los marcadores genéticos más exactos corresponden a las mutaciones en tres genes que causan EA familiar de inicio precoz: PS1 en el cromosoma 14, PS2 en el cromosoma 1 y PPA en el cromosoma 21. Sin embargo, tan sólo unos cientos de familias en todo el mundo presentan esta forma de la enfermedad, por lo que su determinación sistemática carece de sentido. En cambio, existen varios genes que actúan como factores de riesgo para presentar EA. El más estudiado de ellos es el alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E (APOE). Su presencia aumenta el riesgo de desarrollar EA y la probabilidad de conversión de Deterioro Cognitivo Leve a EA<sup>98</sup>.

- Biomarcadores de neuroimagen

Se utilizan biomarcadores de imagen combinando técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET) con ligandos específicos para las proteínas  $\beta$ -amiloide o tau, y el PET para fluodeoxiglucosa (FDG PET) para cuantificar el consumo anormal de glucosa<sup>99</sup>. Las imágenes PET proporcionan evidencia de la acumulación de placas de amiloide que es independiente de los cambios estructurales cerebrales. También proporciona evidencia de una reducción en el metabolismo de la glucosa en las regiones temporales y parietales, áreas implicadas en la memoria y la función ejecutiva<sup>90</sup>.

En las medidas de neuroimagen estructural por resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) se consideran más útiles las mediciones de estructuras regionales, especialmente del hipocampo, del córtex entorrinal, cuerpo calloso y otras áreas implicadas precozmente en la EA como biomarcador de progresión de enfermedad. La atrofia del hipocampo se correlaciona con la pérdida neuronal y por tanto el biomarcador MRI se puede utilizar en estudios de prueba de concepto para distinguir entre efecto sintomático del tratamiento y efecto modificador de enfermedad<sup>98</sup>.



### ***Enfermedad de Parkinson (EP).***

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta al movimiento, cuya causa es la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc). La etiología de la EP se desconoce en gran parte, habiéndose identificado numerosos procesos fisiopatológicos, como agregación proteica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y lisosomal y activación de los factores inflamatorios<sup>100, 101</sup>.

El diagnóstico de la EP es fundamentalmente clínico, y a pesar de que los signos y síntomas de la enfermedad se conocen bien, el error diagnóstico es relativamente alto. Se calcula que un 10-30% de los pacientes inicialmente diagnosticados de EP se reclasifican posteriormente. Además, el diagnóstico de la EP se realiza muchos años después del comienzo del proceso neurodegenerativo; se estima que las primeras manifestaciones clínicas aparecen cuando la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc ha alcanzado aproximadamente un 70%.

Existen datos sobre el papel de diferentes biomarcadores proteómicos en el diagnóstico de la EP ( $\alpha$ -sinucleína, principal componente de las inclusiones intracitoplasmáticas de los cuerpos de Lewy característicos de la enfermedad, el oncogen DJ-1, diferentes enzimas lisosomales y marcadores proteómicos de neuroinflamación, que pudieran estar implicados en la patogénesis de la EP), aunque ninguno de ellos proporciona resultados suficientemente convincentes.

El estudio de imagen de las neuronas dopaminérgicas forma parte del diagnóstico clínico de EP parece ser útil como marcador de progresión. La visualización del sistema dopaminérgico se obtiene midiendo la actividad de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos (por ejemplo, con [18F]-DOPA) o por visualización de los transportadores dopaminérgicos en la membrana sináptica (por ejemplo, [123I]b-CIT, [123I]FP-CIT, [123I]IPT, [18F]CFT).

Actualmente, el tratamiento de la EP es sintomático, mejora la calidad de vida de los pacientes, paliando en gran medida los síntomas motores y en menor grado los no motores, pero no modifica la evolución de la enfermedad ni actúa sobre su base

etiopatogénica, por lo que, una vez iniciada, la enfermedad sigue progresando inexorablemente.

El hallazgo de biomarcadores específicos sería una gran ayuda para su diagnóstico, ya que permitiría identificar a los individuos en la fase promotora de la patología, seguir su progresión, discriminar con certeza la verdadera EP idiopática respecto a otras patologías que manifiestan síntomas parecidos, estratificar los distintos fenotipos que encierra la EP y evaluar la influencia que tiene el tratamiento sobre los pacientes.

### ***Esclerosis Múltiple (EM).***

La Esclerosis múltiple se considera una enfermedad inflamatoria crónica del Sistema Nervioso de origen autoinmune. Su heterogeneidad genética y sus características fisiopatológicas, en la que intervienen procesos independientes de inflamación, desmielinización, neurodegeneración, gliosis y reparación son responsables de la variabilidad individual en la expresión de la enfermedad, del pronóstico y de la respuesta al tratamiento<sup>86</sup>. Aunque actualmente la disponibilidad de tratamientos se ha incrementado con nuevas moléculas, a nivel individual no es posible predecir al inicio de la enfermedad el curso que tendrá y la respuesta al tratamiento. Por tanto, disponer de medidas que permitan estratificar a los pacientes precozmente con respecto al pronóstico individual y a la respuesta al tratamiento, así como parámetros que permitieran monitorizar la respuesta y la aparición de efectos adversos<sup>88</sup>.

Los biomarcadores identificados incluyen parámetros clínicos, biomarcadores de fluidos (líquido cefalorraquídeo y sangre, fundamentalmente), biomarcadores ADN/ARN y biomarcadores de imagen<sup>86</sup>.

- Biomarcadores clínicos: Las principales variables clínicas al inicio de la enfermedad que en la mayoría de los estudios se relacionan con el pronóstico son: evolución clínica, sexo, edad de comienzo, número de brotes y presentación clínica. En la práctica clínica

se emplean como marcadores clínicos de respuesta al tratamiento los brotes y la discapacidad.

- Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo: Los principales son las bandas oligoclonales de IgM, que identifica pacientes con un curso más agresivo de la enfermedad; las bandas oligoclonales de IgG; los neurofilamentos, posible marcador de respuesta al tratamiento; la quitinasa 3-like 1.

- Biomarcadores en sangre: Se han identificado numerosos marcadores relacionados con las anomalías inmunológicas y la actividad de la enfermedad; con el daño neurológico; marcadores diagnósticos (anticuerpos antiaquaporina 4); marcadores pronóstico (TOB1) y marcadores relacionados con la respuesta al tratamiento (entre ellos los anticuerpos neutralizantes anti-IFN, anti-AG, antinatalizumab).

- Biomarcadores ADN/ARN: farmacogenética y farmacogenómica. Hasta la fecha, existen muy pocos datos de valores de exactitud diagnóstica, ya sea especificidad, sensibilidad o valores predictivos positivo y negativo, en relación con este tipo de biomarcadores.

- Biomarcadores de imagen

- Resonancia magnética: La Resonancia Magnética se emplea como marcador diagnóstico; se utiliza de forma rutinaria sobre todo al inicio de la enfermedad para demostrar diseminación en el espacio y diseminación en el tiempo. Como marcador de la actividad de la enfermedad, la RM se utiliza tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica.

- Tomografía de coherencia óptica

### 1.3.3 Biomarcadores del Sistema Nervioso cualificados por la EMA.

Una gran parte de los biomarcadores cualificados por la EMA van destinados al diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Alzheimer:

- *Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's (EMA/CHMP/SAWP/893622/2011)*<sup>102</sup>
  - Biomarcador LCR: Las concentraciones bajas de  $\beta$ -amiloide 1-42 y altas de T-tau están cualificadas para identificar pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer leve-moderada con riesgo incrementado de tener una neuropatología subyacente de enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de enriquecer la población de los ensayos clínicos. No está cualificado como herramienta diagnóstica, o como medida longitudinal o de resultado.
  - Biomarcador PET: El PET relacionado con amiloide positivo/negativo está cualificado para identificar pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer leve-moderada con riesgo incrementado de tener una neuropatología subyacente de enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de enriquecer la población de los ensayos clínicos. No está cualificado como herramienta diagnóstica, o medida longitudinal o de resultado.
- *Qualification of Alzheimer's Disease (AD) Novel Methodologies/biomarkers for the use of PET amyloid imaging (positive/negative) as a biomarker for enrichment for use in regulatory clinical trials –in prodementia Alzheimer's (EMA/CHMP/SAWP/862414/2011)*<sup>103</sup>
  - Biomarcador PET: El PET relacionado con amiloide positivo/negativo está cualificado para identificar pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer prodrómica con riesgo incrementado de tener una neuropatología subyacente de enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de enriquecer la población de los ensayos clínicos.

No se ha comunicado ni el valor de PET (+) o (-) para predecir la tasa de progresión a demencia ni el valor relativo de otros biomarcadores. Se recomienda seguir a estos pacientes hasta que se haga el diagnóstico de Alzheimer leve. No está cualificado como herramienta diagnóstica, o medida longitudinal o de resultado.

- *Qualification opinion of novel methodologies in the predementia stage of Alzheimer's disease: cerebro -spinal fluid related biomarkers for drugs affecting amyloid burden (EMA/CHMP/SAWP/102001/2011)*<sup>104</sup>
  - Biomarcador LCR: En pacientes con MCI una prueba de biomarcador de LCR basado en unas concentraciones bajas de  $\beta$ -amiloide 1-42 y altas de T-tau ayuda a predecir la evolución a demencia tipo Alzheimer. Es necesaria la estandarización de todos los pasos para obtener resultados fiables. Esta prueba cualifica para identificar pacientes con MCI próximos a alcanzar el estadio de Alzheimer prodrómico y con riesgo de evolucionar a demencia tipo Alzheimer.
- *Qualification Opinion of Alzheimer's Disease Novel Methodologies/biomarkers for BMS-708163 (EMA/CHMP/SAWP/102001/2011)*<sup>105</sup>
  - Biomarcador LCR: En pacientes con MCI una prueba de biomarcador de LCR basado en unas concentraciones bajas de  $\beta$ -amiloide 1-42 y altas de T-tau ayuda a predecir la evolución a demencia tipo Alzheimer. Considerando la relativa alta sensibilidad y moderada especificidad sería útil para enriquecimiento de la población de los ensayos clínicos. Es necesaria la estandarización de todos los pasos para obtener resultados fiables. Esta prueba cualifica para identificar pacientes con MCI próximos a alcanzar el estadio de Alzheimer prodrómico y con riesgo de evolucionar a demencia tipo Alzheimer.

- *Qualification opinion of low hippocampal volume (atrophy) by MRI for use in regulatory clinical trials - in pre-dementia stage of Alzheimer's disease (EMA/CHMP/SAWP/809208/2011)*<sup>106</sup>

- Biomarcador MRI: El volumen reducido del hipocampo, medido por MRI y valorado como una variable dicotómica (si/no) puede ayudar enriqueciendo el reclutamiento de ensayos clínicos destinados a evaluar medicamentos para retrasar la progresión/conversión a enfermedad de Alzheimer en los sujetos incluidos.

Este biomarcador podría ser considerado un marcador de progresión a demencia en sujetos con déficit cognitivo compatible con un estadio de predemencia para el enriquecimiento la población de los ensayos clínicos.

No se ha comunicado ni su valor para predecir la tasa de progresión a demencia ni el valor relativo de otros biomarcadores. Se recomienda seguir a estos pacientes hasta que se haga el diagnóstico de Alzheimer leve.

No está cualificado como herramienta diagnóstica, o medida longitudinal o de resultado. No se ha comunicado ni el valor de PET (+) o (-) para predecir la tasa de progresión a demencia ni el valor relativo de otros biomarcadores. Se recomienda seguir a estos pacientes hasta que se haga el diagnóstico de Alzheimer leve. No está cualificado como herramienta diagnóstica, o medida longitudinal o de resultado.

- *Qualification opinion of a novel data driven model of disease progression and trial evaluation in mild and moderate Alzheimer's disease (EMA/CHMP/SAWP/567188/2013)*<sup>107</sup>

- Modelo longitudinal: Este modelo de progresión de la enfermedad y evaluación del ensayo puede utilizarse para describir los cambios en la cognición en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada y para contribuir al diseño de ensayos en esta población.

No sustituye a la realización de un ensayo o al dictamen científico en la interpretación de los resultados y en el desarrollo del medicamento. Sin embargo, puede ser de utilidad a la hora de dar crédito a una hipótesis generada post-hoc para decidir si se debe llevar a cabo o no un ensayo para confirmarlo.

Este biomarcador no limita el uso de otras herramientas para apoyar la toma de decisiones y proporciona una valoración cuantitativa para el intercambio de opiniones entre promotores y reguladores.

El modelo está diseñado específicamente para pacientes con enfermedad leve-moderada, sin validez en otros estadios de la enfermedad.

La utilidad en la práctica de los biomarcadores “cualificados” está aún por determinar. En todo caso, en lo que se refiere a la Enfermedad de Alzheimer, por el momento, no pasan de su uso para el enriquecimiento de la población en los ensayos clínicos, ya que su relación con variables clínicas no se ha establecido definitivamente<sup>108</sup>.





## **II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO, HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **II.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

Los llamados “biomarcadores” (entendidos como moléculas endógenas que reflejan fiablemente determinados aspectos de las diferentes patologías o de los fármacos que actúan sobre ellas) están cada vez más de actualidad en relación con la investigación y desarrollo de los medicamentos, no sólo en las etapas iniciales de “descubrimiento” e identificación de dianas, sino como posibles variables, incluso de eficacia, en los ensayos clínicos para valorar el efecto de los medicamentos en las etapas finales del desarrollo para el registro (fase III, estudios pivotaes). En este sentido, como se discute más ampliamente en la Introducción, el interés deriva de que la medida de biomarcadores válidos podría, o bien sustituir (subrogar)/complementar a otras variables (clínicas) de interés directo, pero más difíciles de cuantificar o de respuesta más tardía, o bien identificar (por ejemplo, mediante criterios de inclusión basados en el biomarcador) a los pacientes con mejor respuesta esperada.

En ambos casos, su uso permitiría acelerar y hacer más eficiente el desarrollo de nuevos medicamentos, lo que desde el punto de vista sanitario es particularmente útil en los casos de medicamentos para poblaciones reducidas (medicamentos huérfanos) o destinados a patologías con necesidad acuciante de nuevas terapéuticas. Sólo existen unos pocos marcadores de eficacia tradicionalmente admitidos (por ejemplo, tensión arterial, hemoglobina glicosilada), en general relacionados con enfermedades de etiología bien conocida, por lo que la validación de otros nuevos sería de gran interés. Esta necesidad es reconocida por las agencias reguladoras; en el caso de la EMA, a través del incipiente procedimiento de “biomarker qualification”, descrito en la Introducción.

En el ámbito de las enfermedades neuropsiquiátricas, a pesar de la obvia necesidad de disponer de biomarcadores válidos, las dificultades son aún mayores, sobre todo en el caso de las enfermedades psiquiátricas propiamente dichas, puesto que nuestro conocimiento sobre las bases moleculares de su fisiopatología es más

incompleto. Ello no obsta para que potenciales biomarcadores se propongan/discutan, tanto en la literatura científica como en el ámbito regulador de las agencias de medicamentos.

En el presente trabajo se examina hasta qué punto los biomarcadores de las enfermedades neuropsiquiátricas están presentes, en la práctica, en la regulación de los medicamentos para el registro. Para ello revisamos a) guías para el desarrollo de medicamentos de la EMA desde su inicio en 1995; b) informes de evaluación de medicamentos presentados a registro en la EMA desde su inicio en 1995; y c) ensayos clínicos sobre enfermedades neuropsiquiátricas en la base de ensayos clínicos europea durante el período 2012-2015.

## II.2. HIPOTESIS

Se trata de un estudio descriptivo para evaluar críticamente el valor en la práctica de los biomarcadores en el desarrollo clínico de los medicamentos para su registro, sin una hipótesis a priori en términos cuantitativos.

## II.3. OBJETIVOS

### II.3.1 Objetivo Principal

Conocer el papel de los biomarcadores en el desarrollo clínico para el registro de los medicamentos para las enfermedades neuropsiquiátricas.

Este objetivo principal se desdobra en tres cuestiones:

- 1º. Valorar las Recomendaciones que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) contenidas en las *Guías para el desarrollo de medicamentos* en relación con el uso de biomarcadores en el Area de Sistema Nervioso.
- 2º. Evaluar el papel que los biomarcadores tienen en el Desarrollo, Evaluación y Registro de los *Medicamentos* del Area del Sistema Nervioso según los informes de evaluación de los medicamentos presentados al registro en la EMA.
- 3º. Describir la presencia de biomarcadores, así como el fin de su empleo, en los *Ensayos Clínicos* autorizados durante los últimos cuatro años en patologías del Sistema Nervioso.

### **II.3.2 Objetivos secundarios**

- Cuantificar y clasificar el número de guías actualmente publicadas, concretando en las de Sistema Nervioso
- Describir la información sobre biomarcadores contenida en los informes públicos de evaluación de los medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso, presentados para su registro en la Agencia Europea de Medicamentos.
- Estudiar la concordancia entre las recomendaciones reguladoras y el desarrollo de los fármacos
- Establecer la relevancia de los biomarcadores en la investigación clínica reciente en enfermedades neurológicas y psiquiátricas

# III. MATERIAL Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **III.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio descriptivo y valorativo de información obtenida mediante una búsqueda siguiendo métodos sistemáticos y reproducibles.

#### **III.2. FUENTES DE INFORMACION**

Para la consecución de cada uno de las tres cuestiones del objetivo principal, la fuente de información sobre la presencia de biomarcadores (BM) fue diferente:

**Tabla 3.** Fuentes de Información

Objetivo	Fuente de Información
BM en las Recomendaciones EMA	Guías de la EMA
BM en Desarrollo y Registro de Medicamentos	Informes Públicos de Evaluación (EPAR)
BM en los Ensayos Clínicos	EU Clinical Trials Register

*BM: Biomarcadores; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; EPAR: European Public Assessment Reports*

#### **III.3. RECOGIDA DE DATOS: PROTOCOLIZACIÓN DE BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN, SELECCIÓN DE LA MISMA Y OPERATIVIZACIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS.**

Teniendo en cuenta que las fuentes de información y las variables de interés son diferentes para los tres objetivos, este apartado se presenta de forma individualizada para cada uno de ellos.

### III.3.1 ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LAS GUÍAS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS EMITIDAS POR LA EMA

- **Fuente.** Se analizaron las GUIAS disponibles en su página web ([www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int)), a las que se accedió por última vez con fines de análisis el 20 de Agosto de 2015.

- **Marco temporal.** Se analizaron las guías contenidas en el grupo de Eficacia y Seguridad Clínica disponibles hasta el 31 de Diciembre de 2014.

- **Estrategia de búsqueda.** Con el fin de identificar la referencia que se hace a los biomarcadores, se realizó para cada documento disponible una búsqueda por *palabra clave*, recogiendo la *localización* en la que aparece en el texto, así como la *recomendación* establecida por la EMA. Esto se llevó a cabo mediante una revisión posterior del texto de la guía.

- **Recogida de datos.** Finalmente se incluyeron cuatro apartados que contenían los datos identificativos del documento, tipo del mismo, identificación/no de la palabra clave y clasificación de la información según el requerimiento por parte de la EMA.

a) Datos identificativos de la guía o documento:

- a. Título de la guía, que consta en su portada
- b. Referencia asignada por la EMEA
- c. Grupo terapéutico al que pertenece, asignado por la EMEA
- d. Fecha de entrada en vigor o última fecha referenciada (en caso de documentos intermedios)

b) Datos de la guía como instrumento, siguiendo los criterios descritos:

- i. Note for Guidance
- ii. Points to Consider

iii. Need for Revision

iv. Otros

- c) Identificación en el texto de la palabra clave de búsqueda: [*biomarker*]. Para cada documento se señala Sí/No (según aparezca o no incluida en el texto) y sección del documento en la que aparece.
- d) Clasificación de la información según el requerimiento por parte de la EMA, identificándose las siguientes opciones:
- Referencia sólo en el documento de comentarios
  - Como palabra clave de la guía o sección en índice
  - Referencia a Guía ICH E15<sup>109</sup> y E16<sup>110</sup>
  - Recomendación de no uso por falta de validación
  - Procedimiento de cualificación de biomarcadores
  - Identificación del mecanismo de acción/prueba de concepto
  - Selección/ Optimización de dosis en ensayos clínicos
  - Utilidad en recomendación de dosis
  - Identificación de la población (diagnóstico)
  - Enriquecimiento de población (identificación de subgrupo)
  - Uso como valor predictivo o pronóstico
  - Eficacia (general)
  - Utilidad como eficacia adicional o exploratoria
  - Utilidad para caracterizar el tipo de eficacia (sintomático/modificador de enfermedad)
  - Monitorización de respuesta/Identificación respondedores y abandonos
  - Utilidad como variable secundaria de eficacia
  - Utilidad como variable principal de eficacia
  - Utilidad para extrapolación de datos de eficacia entre poblaciones
  - Seguridad (general)

- **Variables evaluadas.** Una vez completada la base de datos se analizaron las siguientes variables para el global de los documentos publicados.

1. Nº total de documentos y de guías
2. Nº de documentos por áreas terapéuticas
3. Nº de documentos que incluyan una referencia a biomarcadores
4. Nº y porcentaje de guías en los que aparece una referencia a biomarcadores
5. Nº y porcentaje de documentos en los que se establece un requerimiento especial de carácter regulador
6. Nº y porcentaje de los tipos de requerimientos identificados a priori.

#### *Guías del área de Sistema Nervioso*

Se listaron las patologías para las que se dispone de guía y se seleccionó el documento disponible más reciente. Con el objeto de identificar alguna información de interés en relación con el uso de biomarcadores que no se hubiera detectado durante la búsqueda automatizada más general, se revisó cada documento de forma pormenorizada. Asimismo se recogió la *sección de la guía* en la que se localizaba la información y se estableció a qué *nivel del desarrollo* del medicamento el biomarcador cumplía una *función* y el *grado de reconocimiento* del mismo.

Con respecto a la guía de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer, se revisó además un documento posterior relacionado, (*"Discussion paper on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias"*) con una estructura correspondiente a una guía y publicado en la página web<sup>111</sup>.

- **Clasificación de la información.** Una vez revisadas, las guías fueron clasificadas en 3 grupos de acuerdo a la información contenida sobre biomarcadores:

- a) Guías en las que no se hace referencia a biomarcadores
- b) Aquéllas que contienen información en alguna de sus secciones.
- c) Guías en las que la información o discusión sobre los biomarcadores representa una parte relevante de la misma

La información facilitada en la guía se clasificó en tres categorías:

- No se dispone de un biomarcador validado
- Recomendación de uso en los estadios iniciales del desarrollo del medicamento (estudios farmacodinámicos, estudios de prueba de concepto, selección de dosis, identificación de subgrupos de pacientes,)
- Biomarcador validado como variable de eficacia o seguridad en estudios confirmatorios

### **III.3.2 ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN EL DESARROLLO, EVALUACION Y REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS DEL AREA DE SISTEMA NERVIOSO**

- **Fuente.** Se evaluó el papel que los biomarcadores tienen en el desarrollo, evaluación y registro de los medicamentos del área de Sistema Nervioso a través de la información contenida en los informes públicos de evaluación (EPAR) de los medicamentos de esta área disponible en la página web de la EMA.

- **Marco temporal.** En la revisión se incluyeron los medicamentos del área de Sistema Nervioso que dispusieran de un EPAR en la página web de la EMA ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)) hasta el 31 de Diciembre de 2014.

- **Estrategia de búsqueda.** Esta página permite varios tipos de búsqueda: por nombre comercial, por área terapéutica, por la naturaleza del dossier del medicamento (genéricos, biosimilares, medicamentos sujetos a una aprobación condicional, medicamentos huérfanos, medicamentos que precisan monitorización adicional) o por palabra clave (nombre, principio activo, indicación terapéutica o por código ATC - Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system-). La estrategia para localizar de la forma más sensible posible los medicamentos relacionados con este objetivo, se realizó en dos pasos: la primera de ellas por grupo terapéutico ATC y la segunda por Indicación Terapéutica.

a) Búsqueda por Código ATC: se realizó acceso por la pestaña “*Keyword search*”, en la que se indicaba el código *ATC nivel N*, que se corresponde con los fármacos que actúan a nivel del Sistema Nervioso.

Del listado de medicamentos con ATC nivel N se excluyeron los medicamentos genéricos y biosimilares, dado que su registro no está apoyado en un dossier completo.

Asimismo, en aquellos medicamentos que contaran con un registro duplicado con otro titular de comercialización se mantuvo sólo uno de ellos, el de anterior fecha de autorización (si ésta difería).

Otro criterio de exclusión fue el de medicamentos del grupo N, pero con una indicación correspondiente a otras áreas terapéuticas.

b) Búsqueda por Indicación Terapéutica. Para localizar aquellos medicamentos de interés en esta misma área, pero que no hubiesen estado codificados dentro del grupo N, se llevó a cabo una segunda búsqueda. En este caso se accedió a la pestaña

*“Browse by therapeutic area”* y dentro de ella se buscó en *“Psychiatry and Psychology”* y en *“Diseases/Nervous System Diseases”*.

Esta búsqueda resulta ser menos restrictiva, por lo que además de las exclusiones señaladas, se excluyeron también los medicamentos de los siguientes epígrafes:

- Destinados al tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas (meningitis bacterianas, encefalitis virales, poliomielitis)
- Medicamentos para el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso
- Los indicados para el tratamiento del estreñimiento asociado a opioides
- Tratamiento de errores innatos del metabolismo y enfermedades metabólicas (e.g. Enf. Wilson)
- Tratamiento de la acromegalia, síndrome de Turner, enanismo pituitario, síndrome de Prader-Willi y el síndrome de secreción inadecuada de ADH
- Tratamiento del dolor torácico (angina pectoris)
- Tratamiento de las enfermedad cerebrovasculares
- Tratamiento local de la contractura de Dupuytren
- Tratamiento de los trastornos sexuales o del género

**- Recogida de datos y variables.**

a) Para cada medicamento finalmente seleccionado según la estrategia referida, se recogieron los siguientes datos:

- Principio activo
- Código ATC
- Titular de la autorización
- Situación de autorización
- Fecha de autorización
- Indicación(es) terapéutica(s)
- Estatus de huérfano

- b) Una vez en el EPAR de cada uno de los medicamentos se llevó a cabo una búsqueda en el texto de la palabra clave: [biomarker], para localizar la información de referencia.

- **Clasificación de la información.** Se recogió si en la indicación autorizada se disponía de guía y si en ella existía referencia explícita al uso de los biomarcadores en el desarrollo, para así establecer la concordancia entre las recomendaciones reguladoras y el desarrollo realizado.

### III.3.3 ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN ENSAYOS CLINICOS EN ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS

- **Fuente.** Con el fin de valorar si la situación observada en las guías y en los medicamentos autorizados experimentaba algún cambio en el tiempo se realizó una revisión de los ensayos clínicos con medicamentos destinados a enfermedades del sistema nervioso (neurología y psiquiatría) autorizados recientemente. Para ello se seleccionaron aquellos ensayos autorizados en los que se incluían biomarcadores, a partir de los datos proporcionados por la **base de ensayos clínicos europea EU Clinical Trials Register (EU CT Register)**<sup>112</sup>. Este Registro Europeo de Ensayos Clínicos contiene información sobre los ensayos clínicos intervencionistas con medicamentos llevados a cabo en la Unión Europea a partir del 1 Mayo de 2004. Su portal proporciona al público parte de la información contenida en la base de datos EudraCT, la aplicación utilizada por las autoridades nacionales para cargar los datos de los ensayos clínicos. También se incluyen ensayos realizados fuera de la UE si forman parte de un plan de investigación pediátrica (PIP) o si el promotor es el titular de la autorización de comercialización y el medicamento está autorizado en población pediátrica.



Este registro no proporciona información sobre estudios no intervencionistas (estudios observacionales de medicamentos autorizados), ensayos clínicos con procedimientos quirúrgicos, productos sanitarios o procedimientos psicoterapéuticos. Tampoco proporciona información sobre documentos de autorización de las autoridades nacionales o de la opinión de los comités éticos. Sólo está disponible en inglés.

- **Marco temporal.** Ensayos clínicos disponibles en dicho Registro entre el 1 Enero de 2012 y el 30 de Junio de 2015

- **Estrategia de búsqueda.** Este Registro Europeo permite realizar búsquedas en la *base EudraCT*, tanto de las características generales de los ensayos clínicos como del acceso a los resultados de los mismos. La información es proporcionada por la compañía farmacéutica o la organización responsable del ensayo clínico. Comprende parte de la solicitud del ensayo presentada a la autoridad competente para su autorización. Esta información se carga en la base EudraCT por las autoridades nacionales. Los promotores introducen los resultados, que se publican una vez que los han validado.

Esta búsqueda de datos también se realizó en dos fases:

a) Se realizó una búsqueda de los ensayos que contuviesen los términos [*biomarker*], [*Fase II*], [*Fase III*], [*Fase IV*], disponibles en el periodo previamente mencionado. Con posterioridad se seleccionaron aquéllos que se llevaran a cabo en pacientes con patologías del Sistema Nervioso (neurológicas y psiquiátricas).

b) Dado que Sistema Nervioso aparece como una de las opciones de búsqueda, se llevó a cabo una segunda incluyendo [*Nervous System*] entre los términos. Los ensayos identificados como resultado de ambas búsquedas constituyeron la población de análisis.

Por consistencia con los criterios aplicados a la selección de los medicamentos autorizados se excluyeron de la revisión los ensayos clínicos referidos a:

- Neoplasias del Sistema Nervioso
- Enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso
- Errores innatos del metabolismo y enfermedades metabólicas
- Enfermedades cerebrovasculares

- **Recogida de datos y variables.** La información proporcionada inicialmente por la base incluye el número EudraCT, número del promotor, fecha de inicio del ensayo, nombre del promotor, título completo del ensayo, enfermedad, grupo de edad de la población de ensayo, sexo, países en los que se lleva a cabo el ensayo y el estado (en marcha, finalizado, etc) en cada uno de ellos y si existen resultados disponibles. Puede obtenerse una descripción más detallada accediendo a cada uno de los registros.

De los datos disponibles para cada ensayo seleccionado, se recogieron finalmente los siguientes datos:

- Número EudraCT
- Promotor del ensayo (compañía farmacéutica, promotor no comercial)
- Patología estudiada
- Fase de investigación del ensayo
- Medicamento
- Biomarcador estudiado
- Papel del biomarcador en el ensayo

- **Clasificación de la información.** Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables citadas, estableciéndose la distribución de los ensayos según el tipo de promotor, las indicaciones estudiadas, la fase de estudio y la función del biomarcador en el desarrollo.

Asimismo se analizó si la indicación autorizada disponía de guía y si en ella existía referencia explícita al uso de los biomarcadores en el desarrollo, para así establecer la concordancia entre las recomendaciones reguladoras y el ensayo realizado.

El análisis de los resultados, una vez recogidas todas las variables de interés, se realizó sobre la base de datos creada a tal efecto. El análisis principal es descriptivo. Los resultados se presentan de forma tabulada.



## IV. RESULTADOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **IV.- RESULTADOS**

### **IV.1.- BIOMARCADORES EN LAS GUÍAS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS DE LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)**

La Tabla 4 refleja las guías y documentos identificados en el análisis durante el período de estudio (hasta el 31 de Diciembre de 2014).

**Tabla 4.** Guías de la EMA (Eficacia y Seguridad) y documentos asociados analizados

Grupo	Guidelines	Docs	Concept paper	Draft	Comments	Adopted	Otros
Clinical pharmacology and pharmacokinetics	43	67	11	27	9	17	3
Alimentary tract and metabolism	16	40	10	11	11	7	1
Blood and blood-forming organs	3	5	1	1	1	2	0
Blood products (including biotech alternatives)	43	77	10	19	9	37	2
Cardiovascular system	38	76	21	17	9	27	2
Dermatologicals	3	3	0	0	0	3	0
Genito-urinary system and sex hormones	5	9	2	2	1	4	0
Anti-infectives for systemic use	16	34	11	8	3	9	3
Antineoplastic and immunomodulating agents	12	24	3	6	3	7	5
Rheumatology / musculoskeletal system	12	27	7	8	5	7	0
Nervous system	36	76	17	18	12	27	2
Respiratory system	10	21	4	4	3	9	1
General	26	41	3	6	4	20	8
Biostatistics	20	27	5	5	1	11	5
Herbal medicinal products	5	10	0	2	4	4	0
Information on medicinal products	4	4	0	1	0	3	0
Radiopharmaceuticals and Diagnostic Agents	13	23	1	7	5	6	4
Allergy/Immunology	3	9	2	2	2	3	0
<b>TOTAL</b>	<b>308</b>	<b>573</b>	<b>108</b>	<b>144</b>	<b>82</b>	<b>203</b>	<b>37</b>



Cuando en estos documentos se hizo la búsqueda por palabra clave [biomarker] se identificaron un total de 111 documentos que contenían alguna referencia a biomarcadores, correspondientes a 61 guías (19,8%).

**Tabla 5.** Guías de la EMA (Eficacia y Seguridad) y documentos asociados con referencia a biomarcadores\*

Grupo	Documentos totales	Documentos con referencias	Guidelines totales	Guidelines con referencias
Clinical pharmacology and pharmacokinetics	67	13(19,40%)	43	7 (16,2%)
Alimentary tract and metabolism	40	12(30,0%)	16	6 (37,5%)
Blood and blood-forming organs	5	1 (20,0%)	3	1 (33,3%)
Blood products (including biotech alternatives)	77	0	43	0
Cardiovascular system	76	23 (30,26%)	38	10 (26,3%)
Dermatologicals	3	0	3	0
Genito-urinary system and sex hormones	9	2 (22,22%)	5	2 (40,0%)
Anti-infectives for systemic use	34	7 (20,58%)	16	5 (31,2%)
Antineoplastic and immunomodulating agents	24	9(37,50%)	12	5 (41,6%)
Rheumatology / musculoskeletal system	27	4(14,81%)	12	3 (25,0%)
Nervous system	76	28 (36,84%)	36	15 (41,6%)
Respiratory system	21	6(28,57%)	10	3 (30,0%)
General	41	1 (2,43%)	26	1 (3,8%)
Biostatistics	27	1 (3,70%)	20	1 (5,0%)
Herbal medicinal products	10	0	5	0
Information on medicinal products	4	0	4	0
Radiopharmaceuticals and Diagnostic Agents	23	0	13	0
Allergy/Immunology	9	4 (44,44%)	3	2 (66,6%)
<b>TOTAL</b>	<b>573</b>	<b>111 (19,37%)</b>	<b>308</b>	<b>61 (19,8%)</b>

(\*) Las columnas “Documentos totales” y “Guidelines totales” coinciden con las columnas “Docs” y “Guidelines”, respectivamente, de la Tabla 4, para facilitar la comprensión.

#### **IV.1.1.- En las Guías para el conjunto de medicamentos.**

Se excluyeron las guías de Productos derivados de la sangre, Medicamentos Dermatológicos, Información de medicamentos, Radiofármacos y Agentes diagnósticos y Medicamentos a base de plantas por no contener en los documentos disponibles ninguna referencia a biomarcadores.

De las 13 áreas restantes, considerando la forma de elaborar los documentos y teniendo en cuenta que la página alberga todos los documentos previos de cada una de las guías incluidas, se seleccionó el último documento disponible para cada guía, para evitar repeticiones.

Se tuvieron en cuenta también aquellos documentos en los que la única referencia provenía del período de comentarios y que no fueron incorporados al documento posterior.

La revisión de los requerimientos está reflejada en la siguiente tabla:

**Tabla 6.**Requerimientos reguladores sobre biomarcadores en las Guías de la EMA

REQUERIMIENTO REGULADOR	N
Referencia a ICH E15*, E16**	2
Palabra clave, índice	3
Comentario no aceptado	10
No uso por falta de validación	6
Identificación pacientes	7
Enriquecimiento de población	10
Factor pronóstico	3
Selección dosis	6
Procedimiento cualificación	2
Eficacia (general)	5
Mec acción/prueba concep	7
Eficacia adicional o exploratoria	8
Variable secundarias eficacia	6
Variable principal eficacia	10
Monitorización respuesta	4
Extrapolación eficacia	1
Tipo eficacia (sintomático/modificador de efecto)	1
Seguridad (general)	6
Otros	3

\*ICH Topic E15: Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories<sup>109</sup>

\*\*ICH guideline E16 on genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification Submissions<sup>110</sup>

#### **IV.1.2 En las Guías para los medicamentos del Sistema Nervioso**

La revisión específica de las guías de esta área (y documentos relacionados) disponibles en diciembre de 2014 mostró los siguientes resultados:

- Se encontraron guías para el desarrollo de medicamentos destinados al tratamiento de un total de 23 procesos, listados en la siguiente tabla:

**Tabla 7.** Enfermedades del área de Sistema Nervioso para las que se dispone de Guía de la EMA

<b>PATOLOGÍA</b>	<b>TIPO DE DOCUMENTO</b>	<b>FECHA DE PUBLICACIÓN</b>
<b>Depresión</b>	Adoptado	Mayo 2013
<b>Trastorno bipolar</b>	Adoptado	Abril 2001
<b>Esquizofrenia</b>	Adoptado	Septiembre 2012
<b>Trastorno del espectro autista</b>	Concept paper	Marzo 2013
<b>Trastorno de pánico</b>	Adoptado	Enero 2005
<b>Trastorno obsesivo compulsivo</b>	Adoptado	Enero 2005
<b>Trastorno de ansiedad generalizada</b>	Adoptado	Enero 2005
<b>Trastorno de ansiedad social</b>	Adoptado	Enero 2006
<b>Demencia Alzheimer</b>	Concept paper	Octubre 2013
<b>Enfermedad de Parkinson</b>	Adoptado	Junio 2012
<b>Epilepsia</b>	Adoptado	Julio 2010
<b>Esclerosis múltiple</b>	Adoptado	Septiembre 2012
<b>Esclerosis lateral amiotrófica</b>	Borrador	Julio 2013
<b>Ictus agudo</b>	Adoptado	Septiembre 2001
<b>Tratamiento del dolor</b>	Borrador	Mayo 2013
<b>Migraña</b>	Adoptado	Enero 2007
<b>Insomnio</b>	Adoptado	Febrero 2011
<b>Distrofia muscular de Duchenne/Becker</b>	Borrador	Febrero 2013
<b>Déficit de atención e hiperactividad</b>	Adoptado	Julio 2010
<b>Trastorno de stress post-traumatic</b>	Adoptado	Julio 2008
<b>Trastorno disfórico premenstrual</b>	Adoptado	Julio 2011
<b>Dependencia alcohólica</b>	Adoptado	Febrero 2010
<b>Dependencia tabáquica</b>	Adoptado	Diciembre 2008

▪ Cuando se revisó la información disponible en ellas sobre biomarcadores se distinguieron tres grupos de guías:

1.- Guías en las que no se incluye información sobre biomarcadores: En un total de 11 guías (47,8%) no se hacía referencia al papel de los biomarcadores en el desarrollo de los medicamentos. Estas guías están incluidas en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Guías de la EMA sin información sobre biomarcadores

GUÍAS SIN INFORMACIÓN SOBRE BIOMARCADORES
Clinical investigation of medicinal products for the treatment and prevention of bipolar disorder (CPMP/EWP/567/1998)
Concept paper on the development of medicinal products for the treatment of Autism Spectrum Disorder (EMA/CHMP/40896/2013)
Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder (CHMP/EWP/4280/02)
Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of obsessive compulsive disorder (CHMP/EWP/4279/02)
Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder (CPMP/EWP/4284/02)
Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr)
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke (CPMP/EWP/560/1998)
Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain (EMA/CHMP/970057/2011)
Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine (CPMP/EWP/788/01 Rev. 1)
Guideline on the development of medicinal products for the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) (CHMP/EWP/358650/2006 Corr 2*)
Guideline on the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) (EMA/CHMP/607022/2009)

2.- Guías que contienen información sobre biomarcadores en alguna de sus secciones: En un total de 11 (47,8%) guías se encontró información relativa al uso de los biomarcadores durante el desarrollo de los medicamentos.

**Tabla 9.**Guías del área de Sistema Nervioso con información sobre biomarcadores

GUIA	SECCIÓN	NIVEL DE INFORMACIÓN
Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression	Estudios farmacodinámicos	Los hallazgos estructurales y funcionales (mediante MRI, PET, estudios neurofisiológicos, neuroendocrinos) y las medidas de genómica, proteómica, y metabolómica son de valor limitado.
Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia	Estudios farmacodinámicos	Los estudios PET y técnicas de imagen pueden ser de utilidad en los estudios de prueba de concepto y búsqueda de dosis (sólo como evidencia adicional)
Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of social anxiety disorder (SAD)	Estrategia y diseño de estudios clínicos Estudios iniciales	Los tests de marcadores periféricos, como los neurotransmisores plasmáticos o niveles hormonales así como las pruebas de reactividad autonómica no mostraron resultados concluyentes.
Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis	Selección de pacientes	Los biomarcadores pueden identificar subgrupos de pacientes con riesgo de rápida progresión y/o pacientes que pueden beneficiarse más del tratamiento que otros.
	Estudios farmacodinámicos	Los cambios en parámetros biológicos pueden ayudar a determinar el mecanismo de acción así como la dosis y la pauta en los estudios más avanzados y la terapia de combinación.
	Ensayos exploratorios	Los biomarcadores pueden mejorar la selección de pacientes, optimización de dosis y la identificación de fallos terapéuticos precoces y tardíos en los estudios confirmatorios
Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	Selección de los pacientes: Criterios diagnósticos	No existe ningún biomarcador validado para su uso en el diagnóstico de los pacientes o como medida clínica.

Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease	Diseño de estudios	<p>En terapias destinadas a modificar la enfermedad los biomarcadores (SPECT-β-CIT o PET-F-dopa) no se consideran variables subrogadas.</p> <p>Se recomienda medida simultánea de variables clínicas y biomarcadores y establecer correlación. Una indicación de modificación de enfermedad requiere demostrar efecto en variables clínicas y en el proceso fisiopatológico (biomarcador)</p>
Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy	<p>Variables de eficacia</p> <p>Estudios farmacodinámicos</p>	<p>No existe un biomarcador adecuado como variable de eficacia primaria o secundaria en los ensayos de fase III</p> <p>La distrofina se acepta como variable subrogada en los estudios de prueba de concepto.</p>
Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia	Introducción	Los estudios de investigación muestran niveles incrementados de catecolaminas, aumento del metabolismo basal y del sistema nervioso central, de la temperatura corporal, de la frecuencia cardíaca, de la actividad EEG y del eje Hpt-Hpf-adrenal.
Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	<p>Diagnóstico</p> <p>Medida adicional de eficacia</p>	<p>El diagnóstico es sintomático. Los cambios en la técnicas de imagen morfológicas (RMI) y funcionales (fMRI), los observados en pruebas electrofisiológicas, cognitivas o polimorfismos DNA no validados como biomarcadores.</p> <p>Se recomiendan pruebas de función cerebral (fMRI), medidas electrofisiológicas (PEv) y neurocognitivas como medidas exploratorias</p>
Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence	<p>Selección de sujetos</p> <p>Variable principal</p> <p>Variables secundar</p> <p>Estudios confirmat</p>	<p>Documentación de biomarcadores deconsumo alcohólico</p> <p>Biomarcadores de consumo de alcohol y hepáticos para cualificar la abstinencia</p> <p>Monitorizac durante el estudio como var secundarias</p> <p>Se recomienda la combinación de medidas clínicas (self-reporting) y medidas objetivas de biomarcadores validados</p>
Guideline on the development of medicinal products for the treatment of smoking	Variable principal	El estado de fumador se mide por variables clínicas (self-reporting) y se verifica mediante biomarcadores.



En resumen, en este grupo encontramos que:

- En 6 guías (54,5%) se considera que no existen biomarcadores suficientemente validados: depresión, ansiedad social, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Duchenne, trastorno por déficit de atención e hiperactividad insomnio
- En 2 de ellas (18,2%) se recomienda su uso en estadios iniciales del desarrollo (en estudios de prueba de concepto o en la selección de la dosis): esquizofrenia y esclerosis múltiple
- En 3 guías (27,3%) se establece el papel de biomarcadores en los estudios confirmatorios: dependencia alcohol, deshabituación tabáquica, enfermedad de Parkinson.

3.- En los documentos relacionados con el desarrollo de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer, la dedicación a los biomarcadores representa una parte muy relevante de su contenido. Esto ocurre tanto en el Concept paper disponible en la sección de guías de la página web de la EMA, que establece la necesidad de revisión de la guía en vigor, como en el documento posterior (“Discussion paper on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer’s disease and other dementias”), en donde se incluye una sección específica sobre el papel de los biomarcadores en el desarrollo clínico.

En ambos se hace referencia a:

- los usos potenciales en el diagnóstico de pacientes; en el enriquecimiento de los ensayos clínicos, seleccionando los pacientes; en el pronóstico, determinando el curso de la enfermedad y en la predicción del resultado del tratamiento.

- la inclusión de los biomarcadores en los criterios diagnósticos establecidos para algunos estadios de enfermedad de Alzheimer

- la recomendación de empleo de biomarcadores para enriquecimiento de la población de ensayo para conseguir una mayor homogeneidad

- la existencia de biomarcadores cualificados por la EMA para identificación y selección de pacientes
- la exigencia de demostrar un efecto sobre los biomarcadores (evidencia biológica) además de las variables clínicas si se persigue una indicación de modificación de la enfermedad
- el papel de los biomarcadores en otros tipos de demencia

## **IV.2.- BIOMARCADORES EN MEDICAMENTOS DEL ÁREA DE SISTEMA NERVIOSO PRESENTADOS A REGISTRO POR PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO**

### **IV.2.1.- Medicamentos identificados para el análisis**

Se realizó el análisis de los medicamentos del área de Sistema Nervioso solicitados por procedimiento centralizado hasta el 31 de Diciembre de 2014.

#### **IV.2.1.1. Búsqueda por ATC**

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se identificaron un total de 972 medicamentos. De ellos 128 correspondían al grupo N de la clasificación ATC.

Una vez excluidos los medicamentos genéricos y biosimilares y eliminados los que eran registros duplicados de otro ya disponible, se obtuvo una relación de 58 medicamentos pertenecientes al grupo N.

En la revisión de los medicamentos incluidos se identificaron dos autorizados para indicaciones correspondientes a áreas terapéuticas diferentes de la examinada. Estos dos medicamentos fueron excluidos:

- Peyona (Cafeina) N06BC01

Tratamiento de la apnea primaria de recién nacidos prematuros.

- Yentreve (Duloxetina) N06AX21

Tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo de moderada a grave en mujeres

#### **IV.2.1.2Búsqueda por indicación terapéutica**

Esta búsqueda proporcionó 15 medicamentos que, con indicación neurológica o psiquiátrica, tenían un código ATC diferente del N. La selección final, sin embargo, requirió de un mayor número de criterios de exclusión (ver Material y Métodos). Asimismo, mientras que la búsqueda por ATC se genera de forma automática en la propia página web de la EMA (el código ATC es uno de sus criterios de clasificación), la búsqueda por indicación requiere selección manual, y sujeta, por tanto, a mayor grado de subjetividad.

Se estableció una base final para el análisis con un total de 71 medicamentos, cuya relación se detalla en la Tabla 10:

**Tabla 10.** Medicamentos presentados para autorización por procedimiento centralizado

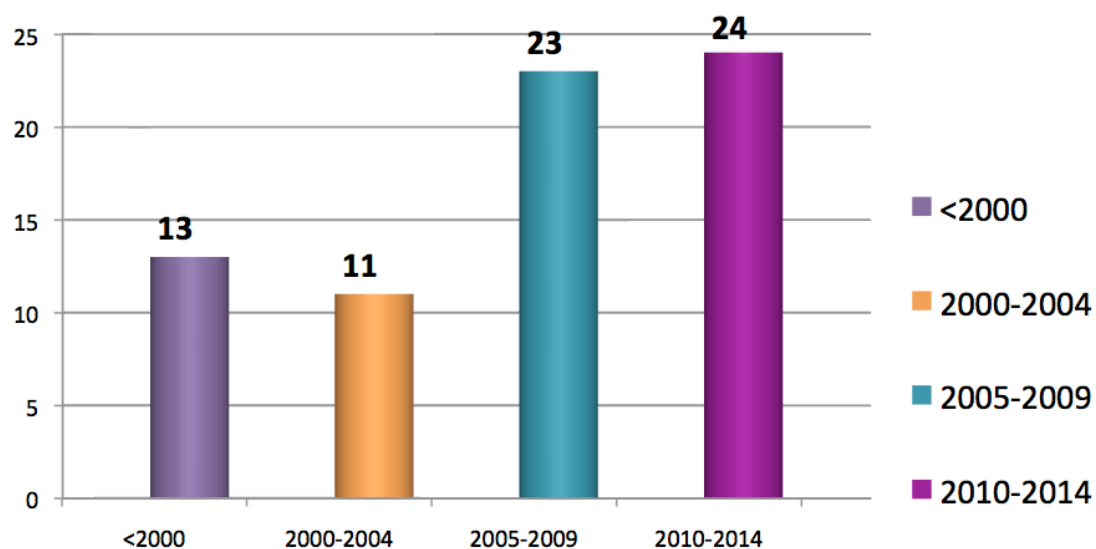
NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	CÓDIGO ATC
<b>Valdoxan</b>	agomelatine	N06AX22
<b>Lemtrada</b>	alemtuzumab	L04AA34
<b>Firdapse</b>	amifampridine	N07XX05
<b>Abilify</b>	aripiprazol	N05AX12
<b>Abilify Maintena</b>	aripiprazol	N05AX12
<b>Sycrest</b>	asenapine	N05AH05
<b>Translarna</b>	ataluren	No asignado
<b>Suboxone</b>	auprenorphine/naloxone	N07BC51
<b>NeuroBloc</b>	botulinum toxin type B	M03AX01
<b>Qutenza</b>	capsaicin	N01BX04
<b>Dexdor</b>	dexmedetomidine	N05CM18
<b>Nuedexta</b>	dextromethorphan / quinidine	N07XX59
<b>Tecfidera</b>	dimethyl fumarate	N07XX09
<b>Ariclaim</b>	duloxetine	N06AX21
<b>Cymbalta</b>	duloxetine	N06AX21
<b>Comtess</b>	entacapone	N04BX02
<b>Zebinix</b>	eslicarbazepine acetate	N03AF04
<b>Fampyra</b>	fampridine	N07XX07
<b>Effentora</b>	fentanyl	N02AB03
<b>Instanyl</b>	fentanyl citrate	N02AB03
<b>Ionsys</b>	fentanyl hydrochloride	N02AB03
<b>Gilenya</b>	fingolimod hydrochloride	L04AA27
<b>Neuraceq</b>	florbetaben (18F)	V09AX06
<b>Amyvid</b>	florbetapir (18F)	V09AX05

<b>Vizamyl</b>	flutemetamol (18F)	V09AX04
<b>Sovrima</b>	idebenone	N06BX13
<b>Rebif</b>	interferon beta-1a	L03AB07
<b>Avonex</b>	interferon beta-1a	L03AB07
<b>Betaferon</b>	interferon beta-1b	L03AB08
<b>DatSCAN</b>	ioflupane (123I)	V09AB03
<b>Vimpat</b>	lacosamide	N03AX18
<b>Nerventra</b>	laquinimod	N07
<b>Orlaam</b>	levacetylmethadol	N02AC
<b>Keppra</b>	levetiracetam	N03AX14
<b>Stalevo</b>	levodopa / carbidopa / entacapone	N04BA03
<b>Adasuve</b>	loxapine	N05AH01
<b>Latuda</b>	lurasidone	N05AE05
<b>Circadin</b>	melatonin	N05CH01
<b>Axura</b>	memantine hydrochloride	N06DX01
<b>Acrescent</b>	memantine / donepezil	N06D
<b>Buccolam</b>	midazolam	N05CD08
<b>Selincro</b>	nalmefene	N07BB05
<b>Tysabri</b>	natalizumab	L04AA23
<b>Zyprexa</b>	olanzapine	N05AH03
<b>Zypadhera</b>	olanzapine pamoate	N05AH03
<b>Invega</b>	paliperidone	N05AX13
<b>Xeplion</b>	paliperidone palmitate	N05AX13
<b>Dynastat</b>	parecoxib sodium	M01AH04
<b>Fycompa</b>	perampanel	N03AX22
<b>Plegridy</b>	peginterferon beta-1a	L03AB13

<b>Daquiran</b>	pramipexole	N04BC05
<b>Sifrol</b>	pramipexole	N04BC05
<b>Lyrica</b>	pregabalin	N03AX16
<b>Azilect</b>	rasagiline	N04BD02
<b>Trobalt</b>	retigabine	N03AX21
<b>Rilutek</b>	riluzole	N07XX02
<b>Exelon</b>	rivastigmine	N06DA03
<b>Neupro</b>	rotigotine	N04BC09
<b>Inovelon</b>	rufinamide	N03AF03
<b>Quadramet</b>	samarium [153Sm] leixidronam pentasodium	V10BX02
<b>Xyrem</b>	sodium oxybate	N07XX04
<b>Diacomit</b>	stiripentol	N03AX17
<b>Vyndaquel</b>	tafamidis	N07XX08
<b>Aubagio</b>	teriflunomide	L04AA31
<b>Tasmar</b>	tolcapone	N04BX01
<b>Bextra</b>	valdecoxib	M01AH03
<b>Chamipix</b>	varenicline	N07BA03
<b>Brintellix</b>	vortioxetine	N06AX26
<b>Sonata</b>	zaleplon	N05CF03
<b>Prialt</b>	ziconotide	N02BG08
<b>Zonegran</b>	zonisamide	N03AX15

De acuerdo a su fecha de decisión, el 18,3% de los medicamentos fueron presentados con anterioridad al año 2000, 15,5% entre los años 2000 y 2004, 32,4% entre 2005 y 2009 y 33,8% en los últimos cinco años revisados:

**Figura 8.** Medicamentos del área SN presentados por procedimiento centralizado (1995-2014)



De los 71 medicamentos, siete (9,8%) no están autorizados, bien por obtener una opinión negativa durante el procedimiento, por retirada del medicamento o suspensión de la autorización.

Los medicamentos no autorizados y los motivos de no autorización se incluyen en la Tabla 11:

**Tabla 11.** Medicamentos del área SN presentados por procedimiento centralizado no autorizados (1995-2014)

Medicamento	Principio activo	Situación
<b>Ionsys</b>	Fentanilo	Suspensión autorización
<b>Sovrima</b>	Idebenona	Opinión negativa
<b>Nerventra</b>	Laquinimod	Opinión negativa
<b>Orlaam</b>	Levacetilmétadol	Suspensión autorización
<b>Acrescent</b>	Memantine / donepezil	Opinión negativa
<b>Daquiran</b>	Pramipexol	Retirada
<b>Bextra</b>	Valdecoxib	Suspensión autorización

En el momento de la revisión, un total de 6 medicamentos (8,4%) tenían una condición de medicamento huérfano. Los detalles de estos medicamentos se reflejan en la Tabla 12. Dos medicamentos más, Prialta (ziconotida) y Xyrem (oxibato sódico) habían perdido su condición de huérfanos en Diciembre de 2014.



**Tabla 12.** Medicamentos del área SN con condición de medicamento huérfano

Medicamento	Principio activo	Indicación
Firdapse	Amifampridina	Tratamiento sintomático del síndrome miasténico de Lambert-Eaton en adultos
Translarna	Ataluren	Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne
Sovrima	Idebenona	Tratamiento de la ataxia de Friedreich
Inovelon	Rufinamida	Terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 4 años o mayores
Diacomit	Estiripentol	En combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.
Vyndaqel	Tafamidis	Tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica.

#### IV.2.2.- Medicamentos del Sistema Nervioso por indicación terapéutica

Con respecto a la distribución por indicación, 15 medicamentos estaban indicados en más de una patología, por lo que la inclusión en un grupo se hizo de acuerdo a la primera autorización, que es el momento en que se asigna el código ATC que se recoge en la ficha técnica (Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

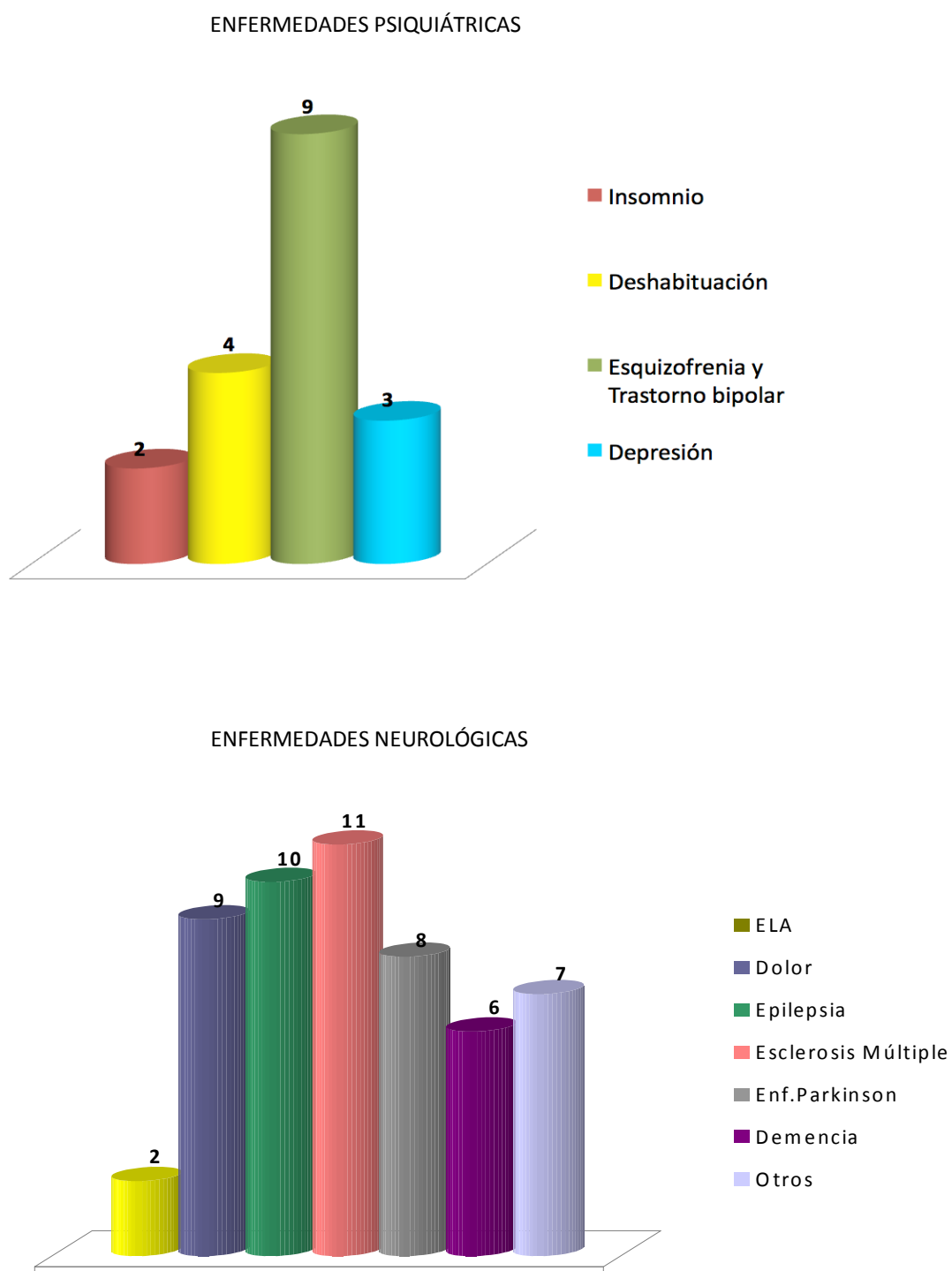
**Tabla 13.** Distribución de los medicamentos del Sistema Nervioso por indicación terapéutica

INDICACIÓN	N (%)
Depresión	3 (4,2%)
Esquizofrenia y Trastorno bipolar	9 (12,7%)
Demencia <sup>a</sup>	6 (8,4%)
Enfermedad Parkinson <sup>b</sup>	8 (11,3%)
Esclerosis múltiple	11 (15,5%)
Epilepsia	10 (14,1%)
Dolor <sup>c</sup>	9 (12,7%)
Deshabitación <sup>d</sup>	4 (5,6%)
Insomnio	2 (2,8%)
ELA	2 (2,8%)
Otros <sup>e</sup>	7 (9,8%)
<b>TOTAL</b>	<b>71</b>

(a) Demencia: Medicamentos para diagnóstico y para tratamiento de la enfermedad; (b) Enfermedad de Parkinson: Medicamentos para diagnóstico y para tratamiento de la enfermedad; (c) Dolor: Postoperatorio, neuropático, por metástasis óseas; (d) Deshabitación: Alcohol, tabaco, opioides; (e) Otros: Distrofia cervical; narcolepsia; enfermedad de Duchenne; polineuropatía amiloidosis; ataxia de Friedreich; síndrome miasténico; sedación en UCI.

En total, 19 solicitudes correspondieron a medicamentos para enfermedades psiquiátricas y 52 para enfermedades neurológicas.

**Figura 9.** Frecuencias de los medicamentos del SN por indicaciones neurológicas y psiquiátricas



### IV.2.3.- Biomarcadores en los medicamentos del Sistema Nervioso

En 13 medicamentos de los 71 que constituían la base de datos se incluyó en el EPAR alguna referencia a biomarcadores en el desarrollo.

Sovrima (idebenona, para la ataxia de Friedreich) y Nuedexta (dextrometorfano/quinidina, para el afecto pseudobulbar), se desarrollaron en patologías para las que no se dispone de guía científica. Los restantes medicamentos sí cuentan con guía de la EMA. La información que se incluye en el EPAR sobre los datos del desarrollo de estos productos y la que contiene la guía de referencia está reflejada en la siguiente tabla.

**Tabla 14.** Medicamentos del área de SN. Información sobre biomarcadores en EPAR y guía de la EMA

MEDICAMENTO	INDICACIÓN	INFORMACIÓN EPAR	INFORMACIÓN GUÍA
<b>Translarna</b> (ataluren)	Distrofia muscular de Duchenne	Uso de la distrofina como biomarcador relacionado con el mecanismo de acción.  Se considera un biomarcador no validado. La evidencia que proporciona durante el desarrollo es limitada.	Variables de eficacia: No existe un biomarcador adecuado como variable de eficacia primaria o secundaria en los ensayos de fase III  Estudios farmacodinámicos : La distrofina se acepta como variable subrogada en los estudios de prueba de concepto
<b>Nuedexta</b> (dextromethorphan /quinidine)	Afecto pseudobulbar en ELA o EM	Uso de la medida del intervalo QTc como biomarcador de seguridad proarritmogénico del medicamento.	No existe guía específica para este síntoma.
<b>Sovrima</b> (idebenona)	Tratamiento de la ataxia de Friedreich	Uso de 8OH2'dG (marcador de estrés oxidativo) como variable (subrogada) de eficacia para demostrar la respuesta al tratamiento con idebenona.	No existe guía específica para esta enfermedad.
<b>Avonex</b> (interferon $\beta$ 1-a)	Esclerosis múltiple recidivante	Se desconoce si la eficacia la esclerosis múltiple y el efecto antiviral del INF beta-1a se lleva a cabo por la misma vía y mediante la inducción de los mismos biomarcadores. Por tanto los marcadores del efecto antiviral no pueden considerarse parámetros subrogados para establecer la equivalencia terapéutica en esclerosis múltiple.	Selección de pacientes: Los biomarcadores pueden identificar subgrupos de pacientes con riesgo de rápida progresión y/o pacientes que pueden beneficiarse más del tratamiento que otros  Estudios farmacodinámicos: Los cambios en parámetros biológicos pueden ayudar a determinar el mecanismo de

			<p>acción así como la dosis y la pauta en los estudios más avanzados y la terapia de combinación.</p> <p>Ensayos exploratorios: Los biomarcadores pueden mejorar la selección de pacientes, optimización de dosis y la identificación de fallos terapéuticos precoces y tardíos en los estudios confirmatorios</p>
<b>Lemtrada</b> (alemtuzumab)	Esclerosis múltiple remitente recidivante con enfermedad activa	<p>Discusión de seguridad: Durante el desarrollo clínico se llevaron a cabo medidas de laboratorio frecuentes para detección de procesos autoinmunes. Se ha sugerido IL-21 como biomarcador predictivo de autoinmunidad.</p>	Ver Avonex
<b>Plegridy</b> (peg interferon $\beta$ -1a)	Esclerosis múltiple remitente recidivante	<p>Farmacología preclínica: Se miden niveles séricos de neopterina y el descenso en el número de linfocitos, dos biomarcadores de la actividad farmacológica del interferon (no establecidos como variables subrogadas de eficacia)</p> <p>Farmacología clínica: La actividad farmacológica del peg IFN <math>\beta</math>-1a se evaluó midiendo los niveles de neopterina y la expresión en sangre total de 2',5'-OAS</p> <p>Objetivos: Se incluyó como objetivo exploratorio la medida los biomarcadores del perfil de expresión genica RNA y el panel citoquina sérica/quimioquina (chemokine), asociados con la respuesta al tratamiento del peg IFN <math>\beta</math> 1a.</p>	Ver Avonex
<b>Tecfidera</b> (dimetilfumarato)	Esclerosis múltiple remitente recidivante	<p>Toxicidad preclínica: Se midieron biomarcadores de toxicidad renal en ratas: kidney injury molecule-1 (KIM-1) y albúmina urinaria.</p> <p>Farmacología clínica: La causa potencial de los sofocos y síntomas GI asociados a DMF se evaluaron examinando el efecto sobre las concentraciones de PGD2 y o sus metabolitos plasmáticos</p>	Ver Avonex

		y/o urinarios así como otros biomarcadores (serotonina, histamina, TNF $\alpha$ ) en sujetos con psoriasis y voluntarios sanos.	
<b>Nerventra</b> (laquinimod)	Tratamiento de la esclerosis múltiple	Toxicidad preclínica: Laquinimod es un inductor potente del CYP1A1/2. La inducción CYP1A se considera un biomarcador de activación de AhR (Aryl hydrocarbon receptor) pero no indicador de la toxicidad AhR.	Ver Avonex
<b>Selincro</b> (nalmefene)	Reducción de consumo de alcohol en pacientes con dependencia alcohólica.	Respuesta inconsistente entre los estudios entre los biomarcadores hepáticos y las escalas de calidad de vida relacionadas con la salud.	<p>Selección de sujetos: Documentación de biomarcadores de consumo alcohólico</p> <p>Variable principal: Biomarcadores de consumo de alcohol y hepáticos para cualificar la abstinencia</p> <p>Variables secundarias: Monitorizac durante el estudio como variable secundaria</p> <p>Estudios confirmatorios: Se recomienda la combinación de medidas clínicas (self-reporting) y medidas objetivas de biomarcadores validados</p>
<b>Brintellix</b> (vortioxetina)	Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos	<p>Estudios de farmacología clínica: Se investigaron biomarcadores farmacodinámicos (serotonina en plaquetas, sangre total y LCR, cortisol sérico, prolactina sérica, temperatura corporal, y diámetro pupilar) para valorar el efecto de sobre el receptor 5-HT1A y el transportador de serotonina.</p> <p>Realizados dos estudios PET con ligandos transportadores de 5-HT para cuantificar la ocupación de transportador de serotonina en cerebro a diferentes dosis.</p> <p>Ninguno de los biomarcadores está validado para estudiar el efecto de los antidepresivos.</p>	Estudios farmacodinámicos: Los hallazgos estructurales y funcionales (mediante MRI, PET, estudios neurofisiológicos, neuroendocrinos) y las medidas de genómica, proteómica, y metabolómica son de valor limitado
<b>DatSCAN</b> (ioflupane (123I))	Indicado para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas	Desarrollo y registro como biomarcador diagnóstico en síndromes parkinsonianos y demencia	Enfermedad de Parkinson: En terapias destinadas a modificar la enfermedad los biomarcadores (SPECT- $\beta$ -CIT o

	<p>dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes adultos con Sínd Parkinsonianos clínicamente dudosos. DaTSCAN no puede distinguir entre EP, AMS y la PSP.</li> <li>- En pacientes adultos, para ayudar a diferenciar entre la DCL probable y la EA. DaTSCAN no puede distinguir entre la DCL y la demencia por EP.</li> </ul>		<p>PET-F-dopa) no se consideran variables subrogadas.</p> <p>Se recomienda medida simultánea de variables clínicas y biomarcadores y establecer correlación. Una indicación de modificación de enfermedad requiere demostrar efecto en variables clínicas y en el proceso fisiopatológico (biomarcador)</p> <p>Demencia: Ver Vizamyl</p>
<p><b>Vizamyl</b> (flutemetamol (18F))</p>	<p>Indicado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la densidad de placas neuríticas de <math>\beta</math>-amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por EA y otras causas de deterioro cognitivo. VIZAMYL debe utilizarse en combinación con la evaluación clínica.</p> <p>Un estudio PET negativo indica densidad escasa o ausencia de placas, siendo incompatible con un diagnóstico de EA.</p>	<p>Desarrollo y registro como biomarcador diagnóstico en demencia</p>	<p>Biomarcadores en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) uso potencial en el diagnóstico de pacientes; en el enriquecimiento de los ensayos clínicos, seleccionando los pacientes; en el pronóstico, determinando el curso de la enfermedad y en la predicción del resultado del tratamiento.</li> <li>b) inclusión de los biomarcadores en los criterios diagnósticos de algunos estadios de enfermedad de Alzheimer</li> <li>c) recomendación de empleo de biomarcadores para enriquecimiento de la población de ensayo para conseguir una mayor homogeneidad</li> <li>d) existencia de biomarcadores cualificados por la EMA para identificación y selección de pacientes</li> <li>e) exigencia de demostrar un efecto sobre los biomarcadores (evidencia biológica) además de las variables clínicas si se persigue una indicación de modificación de la enfermedad</li> <li>f) papel de los biomarcadores en otros tipos de demencia</li> </ul>
<p><b>Amyvid</b> (florbetapir )</p>	<p>Indicado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la densidad de placa neurítica de <math>\beta</math>-amiloide en el</p>	<p>Desarrollo y registro como biomarcador diagnóstico en demencia</p>	<p>Ver Vizamyl</p>

	<p>cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por EA y otras causas de deterioro cognitivo. Amyvid debe usarse en combinación con la evaluación clínica.</p> <p>Un estudio PET negativo indica ausencia o densidad escasa de placas, siendo incompatible con un diagnóstico de EA.</p>		
--	---	--	--

EP: Enfermedad de Parkinson; AMS: Atrofia Multisistémica; PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva; DCL: Demencia con cuerpos de Lewy; EA: Enfermedad de Alzheimer

### IV.3.- BIOMARCADORES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO

La búsqueda inicial considerando los términos [biomarker], [Fase II], [Fase III], [Fase IV], durante el período de 1 Enero de 2012 a 30 de Junio de 2015 como marco temporal proporcionó un resultado total de 375 ensayos clínicos que incluían biomarcadores.

Tras la selección de aquéllos que se llevaban a cabo en enfermedades del Sistema Nervioso (neurología y psiquiatría) resultaron un total de 36 ensayos clínicos.

Cuando se llevó a cabo la segunda búsqueda incluyendo [sistema nervioso] como enfermedad [medical condition] se obtuvieron un total de 49 ensayos.

Un total de 24 ensayos clínicos resultaron coincidentes en las dos búsquedas, junto a 12 ensayos no coincidentes en la primera y 17 en la segunda. Esto representó un total de 53 ensayos.



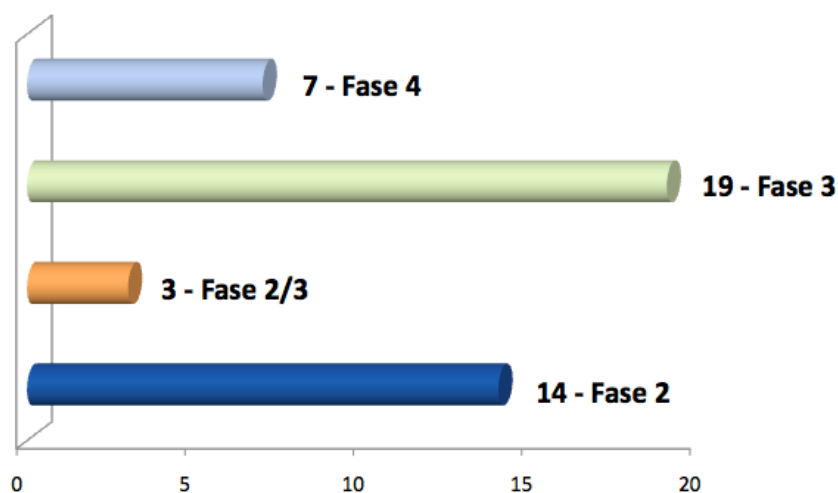
De la revisión inicial se excluyeron ocho ensayos: uno en población con infección por HIV, tres ensayos en cáncer de mama, dos en cáncer de pulmón, un ensayo en recién nacidos con asfixia perinatal y un estudio observacional (para documentar la historia natural de la enfermedad).

Aplicando los mismos criterios aplicados a los medicamentos se eliminaron 10 ensayos más:

- Uno en amiloidosis cardíaca
- Uno en ependimoma
- Uno en leucodistrofia metacromática
- Siete en enfermedad cerebrovascular

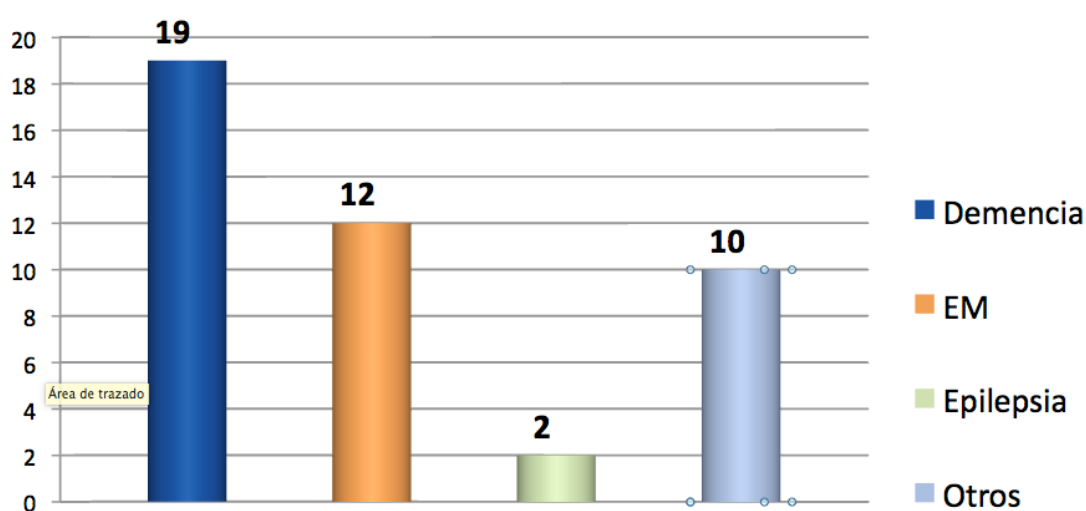
De los 43 ensayos, 26 (60,46%) estuvieron promovidos por la Industria farmacéutica y 17 (39,53%) fueron ensayos no comerciales. La distribución por fases de ensayo está reflejada en la siguiente figura:

**Figura 10.** Distribución de los EC con medicamentos del área SN por fase de investigación clínica



Respecto a la indicación estudiada, los ensayos clínicos se distribuyeron de la siguiente forma: demencia y otras enfermedades neurodegenerativas, 44,18%; esclerosis múltiple, 27,90%; epilepsias, 4,65%; otros, 23,25%, grupo en el que se incluían un grupo de diferentes enfermedades con un ensayo único (atrofia sistémica múltiple, neuropatía periférica, TDH, migraña, autismo, depresión resistente, distrofia miotónica, dependencia a opiáceos, lesión cerebral traumática, paraplejía espástica).

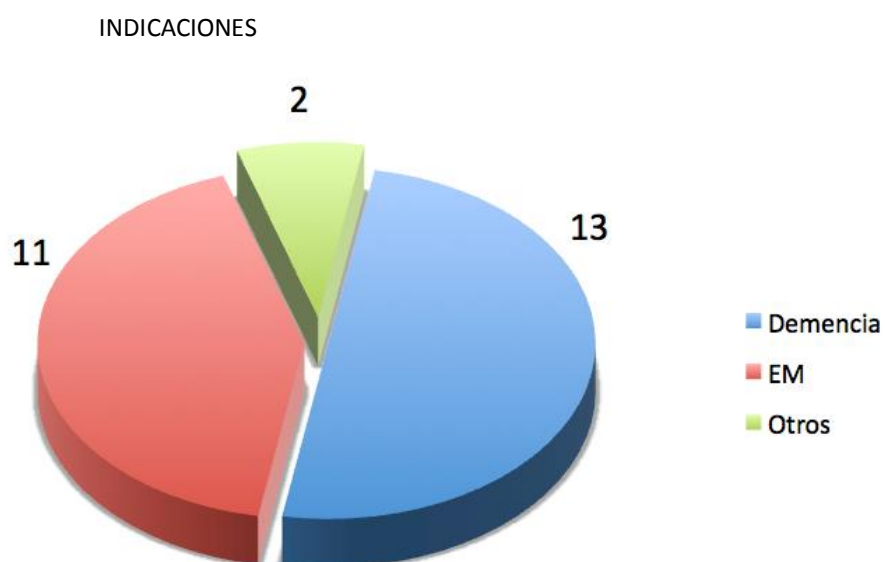
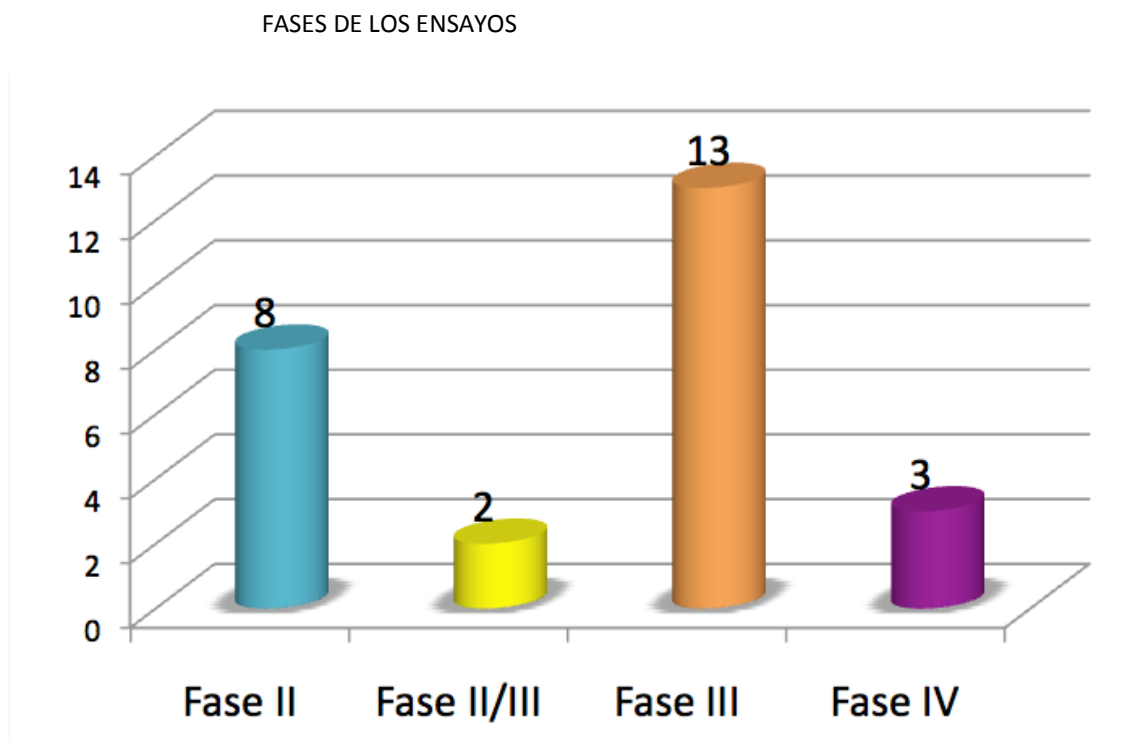
**Figura 11.** Distribución de los EC con medicamentos del área SN por indicación terapéutica estudiada



El perfil de ensayos por promotor se muestra en las siguientes figuras:

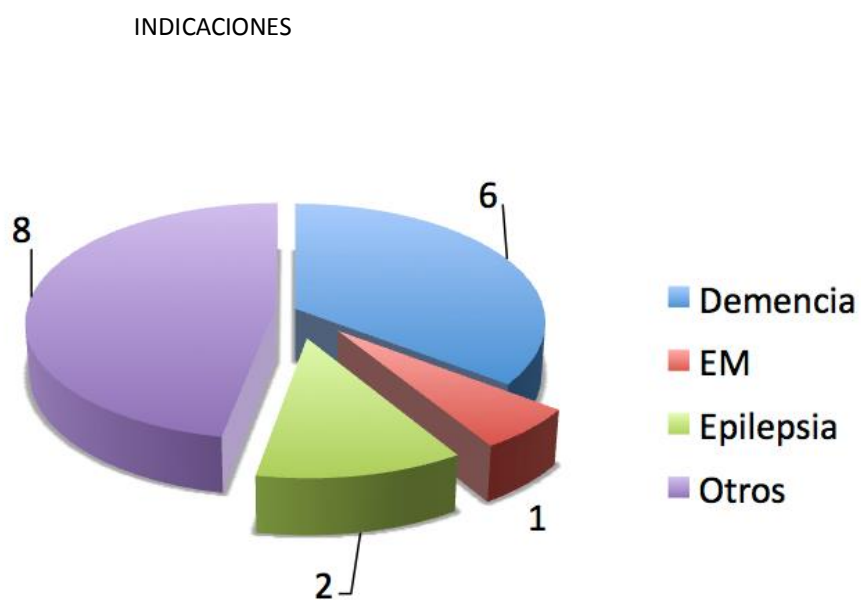
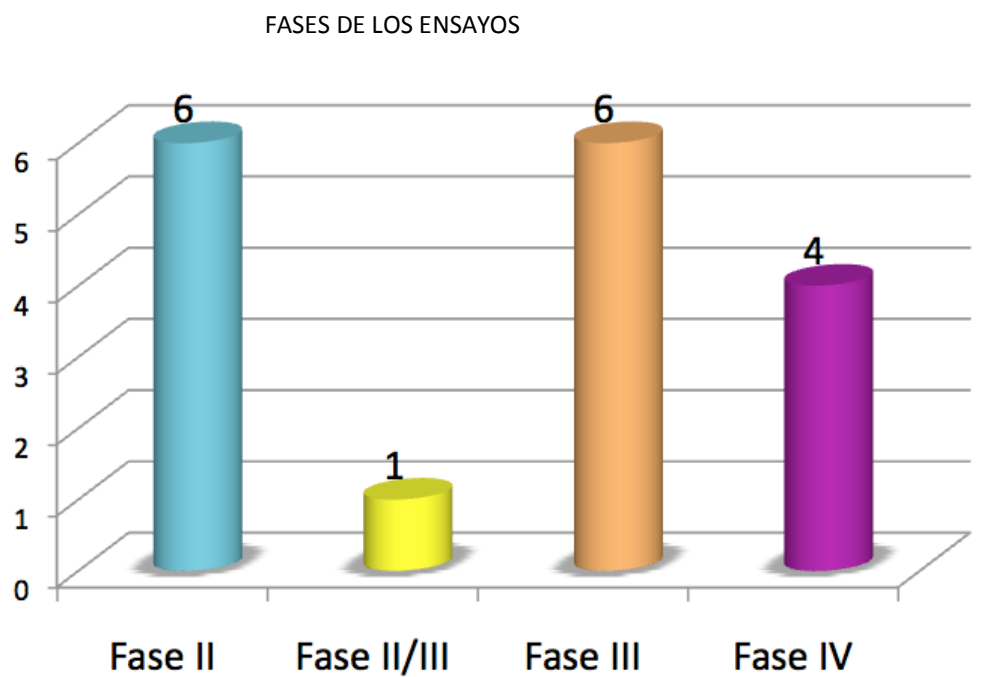
- *Industria Farmacéutica (n = 26)*

**Figura 12.** EC con medicamentos del área SN promovidos por la Industria farmacéutica



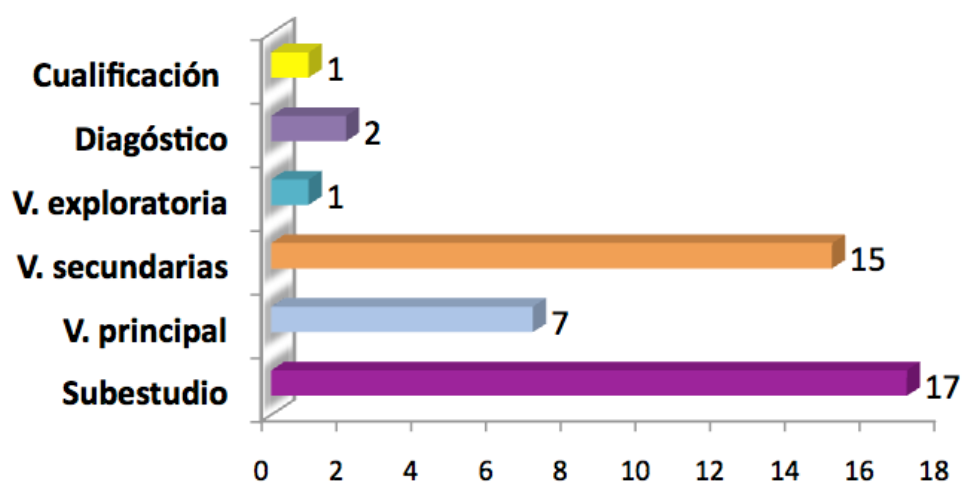
- Ensayos no comerciales (n = 17)

**Figura 13.** EC con medicamentos del área SN promovidos por promotores no comerciales



La participación de los biomarcadores en los estudios fue destinada fundamentalmente a evaluar la eficacia (en un subestudio independiente del estudio principal, como variables principal, secundaria o exploratoria de eficacia, integrada en el diagnóstico de los pacientes). Uno de los ensayos tenía como objetivo la cualificación del propio marcador.

**Figura 21.** Papel de los biomarcadores en los ensayos clínicos con medicamentos del área SNC



Se analizaron por separado los ensayos correspondientes a las dos indicaciones más representadas, esclerosis múltiple (n= 12) y enfermedad de Alzheimer (n = 19).

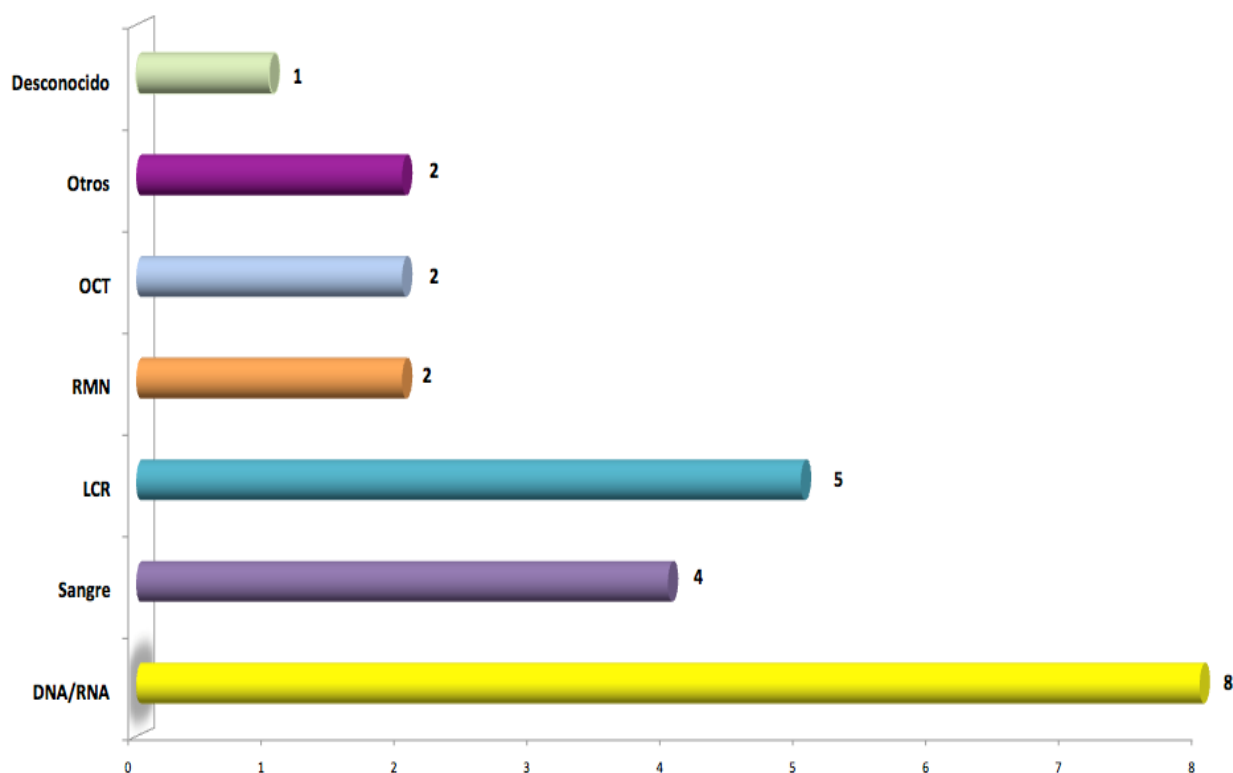
- *Esclerosis múltiple.*

Once de los 12 ensayos fueron promovidos por una compañía farmacéutica; en ellos, los biomarcadores se estudiaron dentro de un subestudio. En el estudio promovido por un promotor no comercial constituyó su variable principal.

La población incluída en los ensayos de esclerosis múltiple presentaba una forma remitente-recidivante en 9 de ellos y una forma progresiva en 3 ensayos. La distribución por fases fue la siguiente: tres ensayos Fase II; cinco ensayos Fase III y cuatro ensayos Fase IV.

Los biomarcadores medidos se reflejan en la siguiente figura. La suma es superior al total de ensayos porque en cada ensayo se midió más de un biomarcador; no se dispone de los datos de uno de los ensayos.

**Figura 21.** Biomarcadores medidos en los ensayos clínicos de EM



## *Enfermedad de Alzheimer*

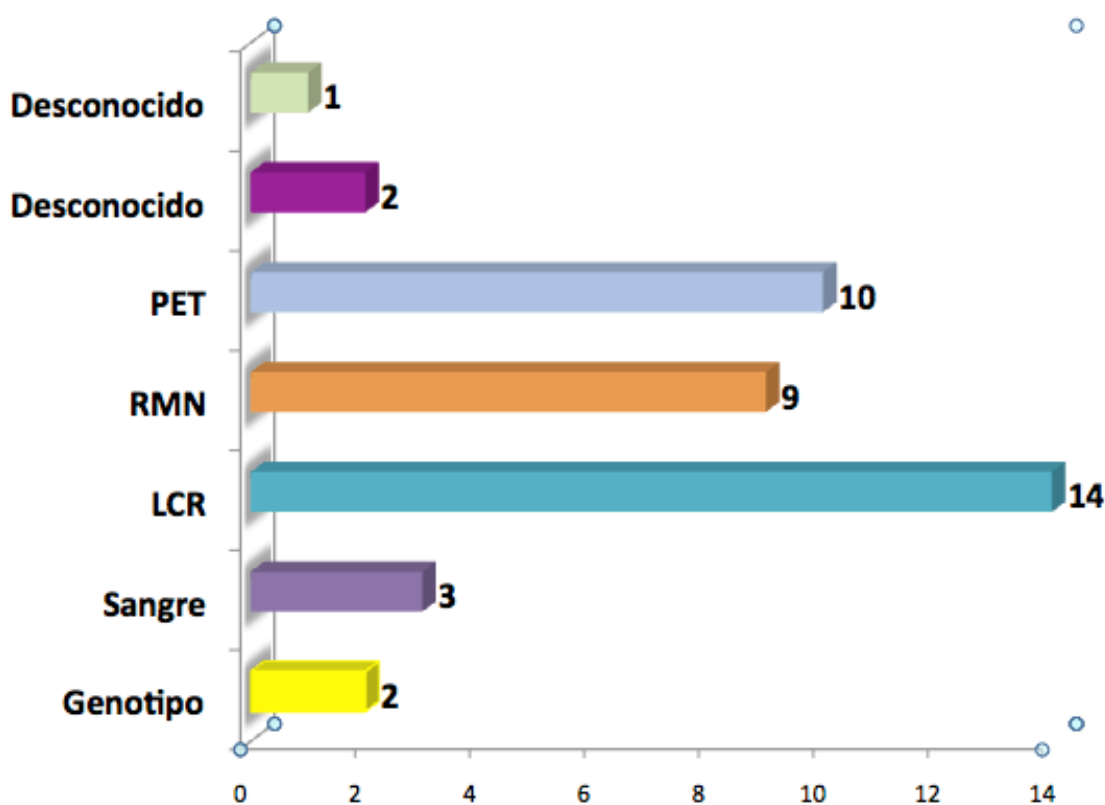
Los ensayos clínicos en enfermedad de Alzheimer fueron promovidos por una compañía farmacéutica en 13 casos y en 6 por un promotor no comercial.

La distribución por fases de ensayo fue la siguiente: cuatro ensayos Fase II; tres ensayos Fase II/III; doce ensayos Fase III. En un total de 15 ensayos existía un control con placebo; en 3 de los cuatro restantes el medicamento experimental es un biomarcador.

El biomarcador se midió como variable principal en 3 ensayos; en 9 ensayos como variable secundaria; en 2 ensayos se incluyó entre los criterios de selección de la población, en un caso participó en un procedimiento de cualificación y en cuatro casos se midió dentro de un subestudio.

Los biomarcadores medidos se reflejan en la siguiente figura:

**Figura 16.** Biomarcadores medidos en los ensayos clínicos de EA







# V. DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **V. DISCUSION**

La autorización de un medicamento debe fundamentarse en la demostración de su beneficio clínico. En la práctica, este principio suele requerir los resultados de ensayos clínicos correctamente diseñados y controlados que permitan llegar a la conclusión de que el medicamento ejerce un efecto positivo en un parámetro que está directamente relacionado con el estado clínico del paciente<sup>113</sup>.

En determinadas circunstancias, por la gravedad de la enfermedad, la urgencia de disponer de un tratamiento o la dificultad para detectar un beneficio clínico en un tiempo razonable, se hace necesario disponer de una medida más accesible de la predicción del efecto.

Por otro lado, cada vez hay mayor atención al empleo de los biomarcadores en otras enfermedades en situaciones menos acuciantes. En ellas, estas medidas permitirían optimizar el abordaje terapéutico y la investigación clínica para el registro de los medicamentos, un proceso que en el momento actual parece mostrarse ineficiente<sup>75,76,77</sup>. Este interés ve favorecido por la disponibilidad creciente de marcadores, que se están incorporando progresivamente a las estrategias de desarrollo de los medicamentos.

Mientras en el primer caso, las características de las propias situaciones clínicas justificarían su uso, en el segundo la sustitución de medidas clínicas idóneas genera incertidumbres en el proceso de toma de decisiones, ya sea durante la investigación clínica como al establecer los requisitos por parte de las agencias reguladoras.

Este trabajo ha tratado de profundizar en este papel mediante la revisión de tres aspectos fundamentales del ciclo del medicamento, como son la investigación clínica realizada (mediante el análisis de los ensayos clínicos), los requisitos de las agencias reguladoras para el desarrollo y registro de los medicamentos (análisis de las guías reguladoras) y la evaluación de los resultados en el momento del registro (análisis de los desarrollos clínicos presentados), y en el área terapéutica del Sistema Nervioso de manera específica. Cada uno de estos aspectos son discutidos por separado para llevar a cabo después una reflexión conjunta.

## **V.1.- PRESENCIA DE LOS BIOMARCADORES EN LAS GUÍAS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS**

Las guías de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se elaboran para facilitar que el desarrollo y registro de los medicamentos en Europa, se ajuste a los requerimientos de las agencias. A pesar de no ser legalmente vinculantes su recomendación tiene la fuerza suficiente como para requerir justificación en las posibles desviaciones en el desarrollo de los medicamentos y en su evaluación. Y resultan de aplicación para los medicamentos que se registran por los procedimientos comunitarios o nacionales. Por tanto, representan una referencia adecuada para recabar los requisitos regulatorios, incluidos los que puedan requerirse en materia de biomarcadores.

En el conjunto de guías disponibles se pueden distinguir dos grupos, en los que la discusión de los biomarcadores puede tener distinta especificidad:

- de un lado 12 áreas relacionadas con las distintas áreas terapéuticas: Tracto alimentario y Metabolismo, Sangre y Órganos formadores de sangre, Hemoderivados, Sistema cardiovascular, Dermatología, Sistema genitourinario y hormonas sexuales, Anti-infecciosos, Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, Reumatología/Sistema músculoesquelético, Sistema nervioso, Sistema respiratorio, Alergia/Inmunología;
- de otro lado, 6 grupos transversales: Farmacología Clínica y Farmacocinética, Guías generales, Bioestadística, Productos a base de plantas, Información sobre medicamentos, Radiofármacos y agentes diagnósticos.

El propio mecanismo de generación e implementación de las guías, conduce a resultados heterogéneos a la hora de valorar los requisitos reguladores, dado que no hay una exigencia de que todas las áreas terapéuticas estén cubiertas ni completas. Hemoderivados, Farmacología clínica y farmacocinética, Sistema Cardiovascular y Sistema Nervioso son las áreas con un mayor número de guías mientras que Dermatología, Alergia o Sistema genitourinario cuentan con la menor representación.

Se entiende que esta distribución está condicionada fundamentalmente por la prevalencia de determinadas patologías, el mayor número de medicamentos disponibles, y las propias necesidades reguladoras (como en el caso de las guías de Farmacología clínica), aunque llama la atención la ausencia de áreas como Oftalmología (a pesar del elevado número de medicamentos aprobados por procedimiento centralizado), y en menor grado otras como Otorrinolaringología, o Ginecología y Obstetricia.

La revisión del contenido de estos documentos en lo que se refiere a la información sobre biomarcadores mostró que sólo un 20% de las guías incluyeron alguna referencia en su texto, si bien, de acuerdo a la clasificación antes mencionada el 26,4% de las “guías de áreas terapéuticas” y sólo un 8,1% de las denominadas “guías transversales” incluían alguna referencia.

De entre las áreas que tienen más de 10 guías, aquellas que cuentan con más referencias a biomarcadores son Oncología (41,6%), Tracto alimentario y Metabolismo (37,5%), Antiinfecciosos (31,2%) y, curiosamente las guías de Sistema Nervioso (41,6%). Sin embargo, como se discute más adelante en esta discusión, la mayoría de los biomarcadores de estas guías no son variables subrogadas.

En su conjunto, las recomendaciones de su uso se dirigen fundamentalmente a la selección de pacientes (bien como criterio diagnóstico, en la identificación de subgrupos de interés o de un factor pronóstico), el uso en fases iniciales del desarrollo (selección de la dosis, determinación del mecanismo de acción) y la evaluación de la eficacia.

Solamente en 10 guías los biomarcadores constituyen la variable principal o forman parte de ella. En la mayoría se le asigna un carácter exploratorio, haciéndose en seis guías una *recomendación de no uso* por este motivo. Esto no es sorprendente dado que, a pesar de que en la literatura se recoge la abundancia de marcadores en diferentes patologías, se refleja también una de sus principales limitaciones a la hora de incorporarlos al desarrollo clínico de los medicamentos, y es su validación como variables subrogadas<sup>86,114, 115, 116</sup>. Esto es más acusado en las guías de las enfermedades neuropsiquiátricas.

### V.1.1. Biomarcadores en las Guías de Sistema Nervioso

De las guías que estaban disponibles sólo 23 se dirigen al desarrollo de medicamentos para enfermedades del Sistema Nervioso. Estas guías fueron publicadas entre los años 2001 y 2013, un 39% (n =9) con anterioridad a 2010, lo que podría reflejar un grado importante de desactualización. Aunque esto puede ser relevante en el contexto de la investigación clínica, la incorporación de los biomarcadores a la evaluación de los medicamentos para su registro requiere un proceso de validación específica. Por tanto, es esperable que esto no se produzca de manera inmediata. Respecto a esta consideración, el procedimiento de cualificación de biomarcadores de la EMA muestra que más allá de una validación “genérica”, el uso de los biomarcadores en el desarrollo de los medicamentos y su consideración en el registro requiere la definición del propósito para el que se valida y de aquellas circunstancias o condiciones (incluso próximas) para las que no está validado.

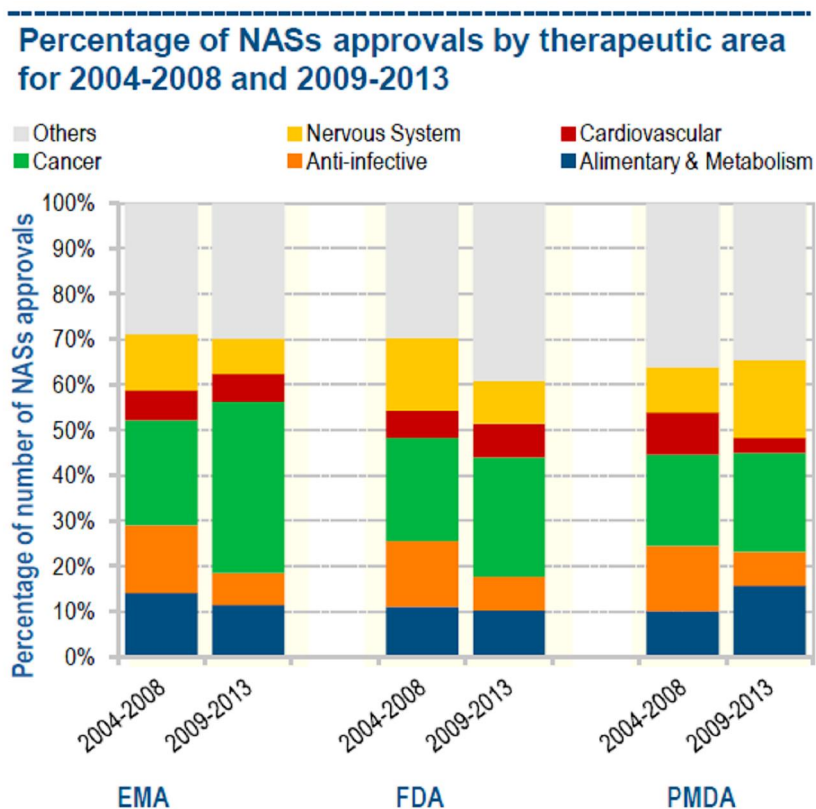
Casi la mitad de las guías del Sistema Nervioso no hacen referencia al uso de biomarcadores. De aquellas guías en las que existe un posicionamiento de la EMA sólo en tres se establece el papel de biomarcadores en los estudios confirmatorios: dependencia alcohol, deshabituación tabáquica, enfermedad de Parkinson. Sin embargo, como se comenta más adelante, ninguno de los tres casos parece corresponder a lo esperable de una variable de este tipo.

## **V.2.- PRESENCIA DE LOS BIOMARCADORES EN LOS MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO PRESENTADOS A REGISTRO**

De acuerdo a las solicitudes de registro de medicamentos recibidas en la AEMPS en el año 2014, solo el 14% correspondían a aquéllos presentados por procedimiento centralizado<sup>28</sup>. Por ello, parecería que revisar los medicamentos evaluados por este procedimiento podría resultar poco representativo del total de medicamentos del Sistema Nervioso disponibles en España. Sin embargo, de las 1.519 solicitudes presentadas, el 79% correspondieron a medicamentos genéricos. Asimismo, este procedimiento de registro es obligatorio para determinados medicamentos innovadores destinados a tratar enfermedades con un elevado interés sanitario (entre los que se encuentran los trastornos neurodegenerativos, además de los medicamentos biotecnológicos, terapias avanzadas, huérfanos, etc.), y opcional para aquellos medicamentos que puedan suponer una innovación terapéutica o puedan aportar un beneficio a la sociedad. Por lo tanto, es esperable que la mayoría de los medicamentos innovadores en Neurología y Psiquiatría se hayan autorizado por este procedimiento.

Se ha sugerido que se está produciendo una reducción del registro de medicamentos del Sistema Nervioso en los últimos años, tanto en Estados Unidos<sup>117</sup> como en Europa<sup>118</sup> (Ver Figuras 17 y 18).

**Figura 17.** Porcentaje de nuevos principios activos autorizados distribuidos por área terapéutica



Tomado de Centre for Innovation in Regulatory Science, 2014<sup>117</sup>

**Figura 18.** EMA. Solicitudes de autorización de medicamentos en psiquiatría y neurología (1995-2013)

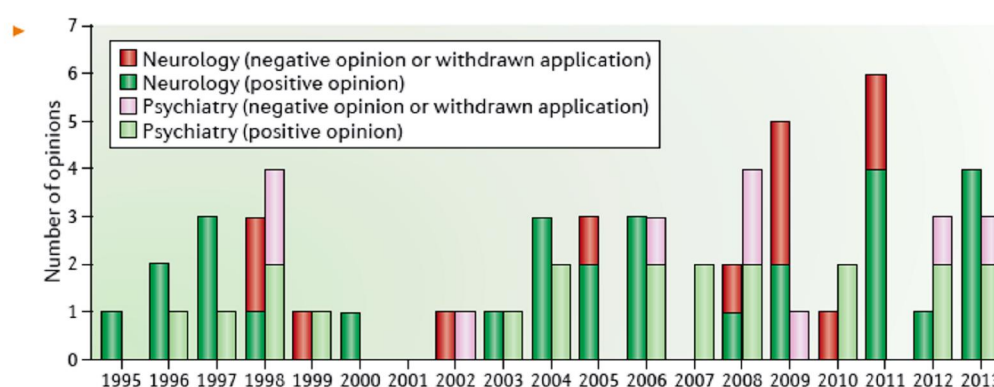


Figure 1 | Overview of the outcomes of marketing authorization applications for medicinal products in psychiatry and neurology from 1995 to 2013.

Tomado de Burlen-Ducuing et al, 2015<sup>118</sup>



De acuerdo a nuestros resultados, de los 71 nuevos medicamentos presentados a registro a la EMA entre 1995 y 2014, el 65,7% lo hicieron en los últimos 10 años. Lo que parecería haber disminuido, entonces, es el número de principios autorizados. Aunque el problema es complejo, ello podría hablar sobre la necesidad de obtener biomarcadores que optimicen el desarrollo. Biomarcadores fiables podrían haber interrumpido el desarrollo de fármacos inadecuados antes de llegar al registro, o tal vez, precisar más dónde algunos de los medicamentos rechazados podrían haber sido eficaces.

La revisión de los EPAR mostró que sólo en el 18,3% de los informes (n= 13) se hacía referencia al uso de biomarcadores. Respecto a la información contenida merece destacarse:

1. En dos de los productos se utilizó un biomarcador como variable principal (o parte de ella). En el caso de Sovrima (idebenona), la elección de 8OH2'dG (marcador de estrés oxidativo) como variable principal de eficacia fue una de las razones en las que se sustentó la opinión negativa por no ser una variable validada. En el caso de Selincro (namelfene), aunque la referencia que se hace en el EPAR no es muy explícita, existe concordancia entre desarrollo realizado y recomendaciones reguladoras.

2. En dos medicamentos se han incorporado biomarcadores como variables farmacodinámicas aunque el valor que proporcionan es limitado; es el caso de la distrofina en la enfermedad de Duchenne (Translarna, ataluren) y los biomarcadores farmacodinámicos para valorar el efecto de sobre el receptor 5-HT1A y el transportador de serotonina en la depresión (Brintellix, vortioxetina). En este caso, la valoración de los biomarcadores ha sido consistente con los requisitos actuales.

3. En el caso de Nuedexta (dextrometorfano/quinidina), el medicamento va destinado a un síntoma (afecto pseudobulbar) para el que no se dispone de guía reguladora. Tampoco se hace mención específica a este síntoma en las guías de las enfermedades relacionadas (esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica). Sin embargo, su referencia al intervalo QTc como biomarcador de seguridad viene

reforzada por el texto que aparece en la propia guía de referencia de evaluación del riesgo proarritmogénico de los medicamentos<sup>119</sup>.

4. Los destinados al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y la demencia (DatSCAN, Vizamyl, Amyvid) son medicamentos que son biomarcadores en sí mismos. Su mayor interés en el contexto de esta revisión radica en su uso en el desarrollo de otros medicamentos, más que en el propio.

5.- No es fácil determinar si existe concordancia entre las recomendaciones de las guías, los criterios de los informes de evaluación y las variables utilizadas en los ensayos clínicos del registro a partir de los datos de la Tabla 14. En los pocos casos en los que puede establecerse una comparación no se encuentran discrepancias llamativas, sobre la norma de asignar a los biomarcadores básicamente un valor complementario o exploratorio.

### **V.3.- PRESENCIA DE LOS BIOMARCADORES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO**

La base de datos pública europea de ensayos clínicos es todavía incipiente (y por lo tanto de validez aún limitada) pero ya permite realizar búsquedas. La información extendida que contiene proporciona gran parte del diseño de los ensayos, aunque al ser introducida por el promotor proporciona resultados irregulares. En el caso de nuestra búsqueda, además, al no corresponder a alguno de los campos pre-establecidos, tiene el riesgo de ser incompleta.

Tras la revisión de los ensayos clínicos en el área de Sistema Nervioso que incorporan biomarcadores en su protocolo, registrados en la base europea EU Clinical Trial Register, los hemos clasificado en dos grupos:

- aquéllos promovidos por la industria farmacéutica (60,5%), cuyos resultados previsiblemente formarán parte del expediente de registro futuro.

- los ensayos no comerciales (39,5%), que no están diseñados con una intención reguladora, sino dirigidos fundamentalmente a un entorno estrictamente clínico. Estos ensayos en el contexto del registro tendrían una función de generación de hipótesis y en caso de su publicación, su consideración como estudio de apoyo. Por tanto, de cara a nuestra revisión tienen un valor limitado.

Además, existen diferencias relevantes en las áreas investigadas por cada uno de ellos en el período de nuestro estudio: las compañías farmacéuticas ha registrado ensayos clínicos con biomarcadores tan solo en enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. En el caso de los ensayos no comerciales, la investigación está mucho más atomizada, y aunque la enfermedad de Alzheimer es la más representada, su frecuencia es muy inferior a los conducidos por la Industria farmacéutica.

La investigación más reciente no parece haber cambiado la consideración de los biomarcadores en la generación de resultados. Sólo el 16% de los ensayos lo incluyó como variable principal, todos en ensayos con promotor académico (no comercial). Por el contrario, la mayoría de los ensayos en los que se evaluaron en un subestudio (14 de 17), fueron promovidos por un Laboratorio farmacéutico. La calidad de la información que proporcionen los resultados de estos subestudios es incierta, y probablemente no vaya más allá de un mero carácter exploratorio. En su mayoría, no forman parte del “cuerpo” fundamental del estudio, su participación es voluntaria, por lo que pierden el rigor metodológico de la aleatorización, la estimación del tamaño de muestra o del análisis estadístico.

## **V.4.- CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL USO DE LOS LOS BIOMARCADORES EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO: ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**

### **V.4.1. Enfermedades psiquiátricas**

La utilidad potencial de disponer de biomarcadores en las enfermedades psiquiátricas (no sólo en relación con el registro de medicamentos) es evidente, tanto formando parte tanto del proceso diagnóstico de los pacientes como en la identificación y monitorización de la respuesta a los tratamientos. Esto resultaría de especial interés en procesos como la depresión, en donde el efecto de los fármacos no se manifiesta de manera patente hasta varias semanas después del comienzo del tratamiento, y en el que un porcentaje importante de pacientes no responderá de manera adecuada<sup>120</sup>. Varias líneas se han abordado intentando identificar un biomarcador capaz de predecir la respuesta antidepressiva y de manera precoz: entre ellas , la medida de la actividad eléctrica cerebral (electroencefalografía cuantitativa)<sup>121</sup>, los niveles séricos de BDNF (brain-derived neurotropic factor), proteína que se ha implicado en la patogénesis y tratamiento de la depresión<sup>122, 123, 124</sup>, o estudios de polimorfismos genéticos que puedan asociarse tanto con la respuesta como con la tolerabilidad al tratamiento<sup>120</sup>.

De especial interés resulta el empleo de biomarcadores en la identificación de pacientes en circunstancias de particular riesgo. Así, aunque con carácter exploratorio, se ha comunicado la caracterización en sangre periférica de una serie de genes como biomarcadores de predicción de conducta suicida en un grupo de de pacientes con trastorno bipolar<sup>125</sup>.

Asimismo, en el contexto de la investigación clínica de los medicamentos en Psiquiatría los biomarcadores podrían intervenir en la identificación de nuevas posibles dianas terapéuticas, en la selección y estratificación de los sujetos en los ensayos clínicos, en la identificación precoz y monitorización de la respuesta y la tolerabilidad al tratamiento.

Sin embargo, como hemos ido discutiendo en apartados anteriores, apenas pueden ponerse ejemplos de biomarcadores concretos bien validados cuyo empleo pase de complementario o exploratorio.

La mayoría de guías disponibles en esta área no los mencionan. Únicamente tienen un papel reconocido en la comprobación utilitaria de la eficacia de tratamientos destinados a trastornos de dependencia (alcohólica o tabáquica) donde no pueden considerarse que constituyan una verdadera variable subrogada de eficacia, sino que ayudan a dar veracidad a la comunicación de abstinencia por parte del paciente. Así, en la guía de deshabituación tabáquica, la variable primaria se define como tasa de abstinencia continuada (con un período de seguimiento de 1 año recomendado): “Smoking status should be measured by self-reporting, by using a smoker’s diary or structured forms. Smoking status should be verified by biomarkers i.e. carbon monoxide or cotinine.”

De forma similar, en la guía de medicamentos para la dependencia alcohólica, en aquellos casos en los que se persigue como objetivo terapéutico la abstinencia alcohólica, los biomarcadores están destinados a valorar consumo de alcohol (“ineficacia”):

- en la caracterización de los pacientes incluidos (“level of validated biochemical alcohol consumption markers [ $\gamma$ -GT, CDT, MCV, ASAT, ALAT] and further more specific markers of alcohol consumption, as soon as they are well validated”)
- en el contexto de la variable principal (“Abstinence [as well as the number and severity of possible relapses] should be confirmed by patient interviews, measurements of alcohol use markers [alcohol and alcohol metabolites in breath, blood or urine], valid liver biomarkers and maybe also collateral informants”).

En el resto de las guías relacionadas con enfermedades psiquiátricas, o bien se señala la ausencia de biomarcadores validados (como las guías del insomnio, ansiedad social o depresión) o se reconoce su utilidad sólo en las fases iniciales de la investigación (esquizofrenia).

De forma similar, en el desarrollo de medicamentos concretos tampoco figuran biomarcadores de forma prominente. De los 18 medicamentos autorizados para una indicación psiquiátrica, sólo dos casos (Selincro -namelfene-, para la dependencia alcohólica; y Brintellix -vortioxetina-, para la depresión) incluyeron biomarcadores en sus programas clínicos. Esta tendencia se aprecia también en la investigación más reciente analizada, apareciendo biomarcadores en solo cuatro ensayos en indicaciones psiquiátricas (en autismo, depresión resistente, trastorno por déficit de atención y dependencia a opiáceos).

La propia naturaleza de los trastornos psiquiátricos hace improbable el descubrimiento de biomarcadores “únicos” de elevada especificidad y sensibilidad, y que impacten en el diagnóstico y tratamiento de cada proceso<sup>83, 126</sup>.

Las dificultades se relacionan con:

- a) la falta de accesibilidad desde el punto de vista práctico del órgano diana (el cerebro), e incluso de forma rutinaria, de su fluido relacionado (el líquido cefalorraquídeo)<sup>127</sup>.
- b) el conocimiento incompleto de la fisiopatología de la mayoría de los trastornos psiquiátricos<sup>126</sup>
- c) la elevada influencia del ambiente en el establecimiento de la enfermedad<sup>128</sup>.
- d) el carácter esencialmente clínico del diagnóstico y dependiente fundamentalmente de los síntomas<sup>83</sup>, sin que hasta el momento presente se cuente con tests diagnósticos objetivos y fiables. Y mientras pacientes con el mismo diagnóstico pueden presentar diferente biología y manifestaciones clínicas<sup>129</sup>, existe un solapamiento significativo de síntomas entre las diferentes enfermedades. Esto conlleva un riesgo de errores diagnósticos, habiéndose descrito, por ejemplo, que hasta un 31% de pacientes con trastorno bipolar pueden ser inicialmente diagnosticados de esquizofrenia<sup>130</sup>.
- e) la medida mediante escalas de la respuesta a los tratamientos aplicados, no con una medida objetiva.

#### V.4.2. Enfermedades neurológicas

La situación de los biomarcadores en las enfermedades neurológicas es menos inicial que en las psiquiátricas, probablemente relacionado con el mejor conocimiento de su fisiopatología pero, también aquí, de utilidad limitada.

En comparación con las enfermedades psiquiátricas, las enfermedades neurológicas muestran mayor actividad tanto en la investigación clínica, con 90% de los ensayos clínicos revisados, como en el registro de medicamentos, el 74% de los medicamentos autorizados en el área del Sistema Nervioso.

Las enfermedades en las que los biomarcadores tienen un reconocimiento regulador más claro son la Enfermedad de Parkinson la Esclerosis Múltiple y la Enfermedad de Alzheimer, a pesar de que en algunas otras, como la Esclerosis Lateral Amiotrófica o la distrofia muscular de Duchenne/Becker parecerían candidatos claros.

En el caso de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), a pesar de la amplia actividad investigadora reportada para la identificación de potenciales candidatos, no se ha producido su incorporación a la investigación clínica<sup>131, 132</sup>. De hecho en nuestra revisión, de los ensayos clínicos más recientes llevados a cabo con medicamentos que incluyeron medida de biomarcadores, no se identificó ninguno en ELA. No parece que corresponda a la ausencia de ensayos clínicos, ya que hasta el año 2014 se habían otorgado 12 designaciones de medicamento huérfano para el tratamiento de esta enfermedad. Durante este período, y tras la aprobación de Rilutek (riluzol) en el año 1996, el único medicamento autorizado en esta enfermedad está destinado al tratamiento de un síntoma, el afecto pseudobulbar (cuadros de risa y llanto patológicos, común a otros procesos), si bien el parámetro medido (intervalo QTc, como biomarcador de seguridad) no era específico de la patología.

Para la distrofia muscular de Duchenne/Becker, sólo se reconoce el valor de la distrofina como prueba de concepto en estudios farmacodinámicos.

## Enfermedad de Parkinson

Actualmente, el tratamiento de la EP es sintomático, mejora la calidad de vida de los pacientes, paliando en gran medida los síntomas motores y en menor grado los no motores, pero no modifica la evolución de la enfermedad ni actúa sobre su base etiopatogénica. La posibilidad de desarrollar dianas terapéuticas en fases premotoras de la EP ha impulsado la búsqueda de marcadores que identifiquen aquellos individuos con riesgo de padecerla y evaluar la influencia que tiene el tratamiento sobre los pacientes<sup>101</sup>. En este momento no hay biomarcadores clínicamente validados para utilizarlos en la medida de la progresión motora y no motora de la enfermedad<sup>133</sup>. De hecho, en la guía de la EMA los biomarcadores no se admiten como variables subrogadas para establecer la eficacia primaria del medicamento, sino que se consideran necesarios para documentar la actuación sobre el mecanismo fisiopatológico, y complementar a una medida clínica para demostrar un efecto modificador de la progresión de la enfermedad (“For a disease-modifying claim a two-step procedure is foreseen, first a delay in clinical measures of disease progression should be shown, second an effect on the underlying pathophysiology process [by e.g. biochemical markers or neuroimaging measures]which correlates to a meaningful, and persistent changes in clinical function.”).

## Esclerosis múltiple

Como se comentó previamente, la heterogeneidad genética de la enfermedad y sus características fisiopatológicas determinan la variabilidad individual en la expresión clínica, del pronóstico y de la respuesta al tratamiento. Por ello, resultaría de especial relevancia contar con parámetros que permitan realizar un diagnóstico más temprano, establecer mejor el pronóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento en términos de eficacia y toxicidad. A pesar de los esfuerzos realizados, pocos de los candidatos identificados en fluidos corporales y aquéllos relacionados con la estructura y la función cerebral, se han validado hasta el momento, lo que impide su aplicación en la práctica clínica<sup>86</sup> y limita su uso en la toma de decisiones desde el punto de vista de la regulación en medicamentos para esta enfermedad.



En la nuestra revisión de la guías para el desarrollo de medicamentos, en la guía de Esclerosis Múltiple existe un reconocimiento sobre la información que pueden proporcionar los biomarcadores en la selección de los pacientes y la optimización de la dosis. Sin embargo, en el desarrollo de los medicamentos registrados para esta indicación, han tenido un papel más claro en la monitorización de la seguridad y en la identificación del mecanismo de acción. En los ensayos clínicos de los últimos cuatro años los biomarcadores se han evaluado en subestudios específicos, fundamentalmente en las fases avanzadas de la investigación (fases III y IV), lo que sugeriría que proporcionan una información adicional o complementaria a la fundamental (en el 60% de los ensayos la variable principal fue una variable clínica).

En cuanto al caso diferenciado de la Resonancia Magnética, como biomarcador diagnóstico está incorporado a los criterios de la enfermedad<sup>134</sup> y resulta de utilidad como marcador de inflamación y de actividad, en la monitorización de la respuesta en la fase inflamatoria<sup>86</sup>. Se ha utilizado ampliamente como variable principal en los estudios exploratorios (ensayos fase II) y en nuestra revisión éste fue el caso de dos de los tres ensayos en los que se evaluó como variable principal de eficacia. Se ha valorado su papel como marcador subrogado de las variables clínicas en los estudios pivotaes y todavía está por decidir. Actualmente queda limitado a situaciones específicas, como la demostración de similaridad clínica entre un medicamento biosimilar y su producto de referencia<sup>135, 136</sup>.

### Enfermedad de Alzheimer

De todas las guías revisadas, la guía de la enfermedad de Alzheimer es la que presenta de forma más firme los biomarcadores como requisito regulatorio. El documento disponible en la página web de la EMA es uno de los documentos iniciales en el procedimiento de generación (o actualización) de las guías, y por tanto, más una declaración general de líneas de desarrollo que de recomendaciones firmes para el programa clínico de los medicamentos de referencia.

Pero ya en él se establece el papel que los biomarcadores podrán adoptar en las diferentes fases del plan de desarrollo de un fármaco. Además de considerar su uso en la selección y enriquecimiento de pacientes para los ensayos clínicos, o como predictor de los resultados del tratamiento, se incluye la necesidad de disponer de un biomarcador positivo entre los criterios diagnósticos de los pacientes en las fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer, y en aquellos casos en los que se persiga una indicación del medicamento como poseedor de una acción modificadora de la enfermedad. En este contexto, algunos de los medicamentos autorizados de esta área son biomarcadores en sí mismos.

El hecho de que se disponga de una serie de biomarcadores validados, como los que detectan beta amiloide en líquido cefalorraquídeo y los procedimientos de neuroimagen por RNM y PET)<sup>114,137,138</sup> ha permitido incorporarlos a los criterios de la enfermedad recientemente adoptados<sup>92,139,140, 141, 142</sup>. Asimismo, la cualificación por parte de las agencias reguladoras de alguno de estos biomarcadores lo valida para utilizarlos en un propósito concreto dentro del plan de desarrollo del medicamento.<sup>57</sup>

Estos avances no se han traducido todavía en el acceso de nuevos tratamientos al mercado. Después de los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) y de la memantina (antagonista de receptores NMDA), los únicos medicamentos autorizados han sido radiofármacos destinados al diagnóstico por imagen de la placa de amiloide.

Recientemente se han publicado los resultados fallidos de la fase III de varios candidatos “anti-amiloide” para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada: dos anticuerpos monoclonales (solanezumab y bapineuzumab<sup>143, 144</sup>), que no mostraron beneficio comparado con placebo, con el riesgo adicional (aunque pequeño) de edema y hemorragia cerebral; y un inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa (semagacestat<sup>145</sup>), que obtuvo peores datos en eficacia que placebo y se asoció a más efectos adversos, incluidos infecciones y cáncer cutáneo. Entre las razones que tratan de explicar estos resultados negativos se ha sugerido el hecho de realizar la intervención en una fase avanzada de la enfermedad<sup>146</sup>. Por ello, la atención más reciente en la investigación clínica se dirige a las fases iniciales, basado en la idea

que el proceso patológico de la enfermedad comienza mucho antes (se ha sugerido un intervalo de 20-30 años) del desarrollo de los síntomas<sup>147</sup>.

La literatura indica que las nuevas moléculas basadas en la inmunoterapia anti-beta-amiloide activa (ACC-001, CAD106, y Affitope AD02) y pasiva (gantenerumab, crenezumab) se están dirigiendo a pacientes en fases más precoces de la enfermedad: formas prodrómicas, individuos presintomáticos con mutaciones relacionadas con la enfermedad o en individuos asintomáticos con riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer<sup>148</sup>.

Esta preferencia también se observa en nuestros resultados, cuando se analizaron los ensayos clínicos en EA más recientes, en especial los correspondientes a los promovidos por Compañías farmacéuticas (13 ensayos del total de 19). Salvo en cuatro ensayos con bapineuzumab, en el resto se seleccionaron pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, desde la forma prodrómica a EA leve. Los ensayos no comerciales fueron más heterogéneos en las poblaciones estudiadas, algo esperable dado sus diferentes objetivos.

Estos ensayos informarían sobre el efecto de los medicamentos en el curso de la enfermedad (sobre el progreso de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo). En esta prevención secundaria, la actividad sobre los biomarcadores parece de importancia, aunque insuficiente para confirmar la eficacia del medicamento. Normalmente, la eficacia exigida a un medicamento antidemencia requiere de la demostración de efecto a nivel tanto cognitivo como funcional. Esto no parece probable que pueda valorarse en una población asintomática (o mínimamente sintomática) y que precisaría de variables más específicas y aún no completamente validadas<sup>149</sup>. En la población asintomática, los biomarcadores constituirían el método de selección de la población de estudio, y parámetros como los puntos de corte, la preferencia por alguno sobre el resto<sup>150</sup>, o la estandarización de las técnicas disponibles están por dilucidar completamente. La caracterización adicional de los individuos que no desarrollarán demencia será un elemento clave en un momento posterior de la investigación.

En la población sintomática, la medida de los biomarcadores podría representar una ventaja adicional, dado que presentan menor variabilidad que las medidas clínicas, por lo que demostrar un efecto que se separe convenientemente del grupo placebo puede requerir, teóricamente, menor número de pacientes. Una estimación del tamaño muestral en un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada<sup>151</sup> mostró que serían necesarios 21 pacientes por brazo para demostrar una reducción del 50% de la atrofia del hipocampo y 54 pacientes por brazo para mostrar una diferencia del 50% en el aumento del cuerno temporal al cabo de 1 año. Cuando la variable considerada fue ADAS-cog, la estimación fue de 320 pacientes. Si bien estos números resultan interesantes, el análisis de la experiencia disponible hasta ahora<sup>149</sup> recomienda asegurar una señal clínica lo más robusta posible en la fase II, de manera que se incremente la probabilidad de éxito de la fase III.

El incipiente procedimiento de “biomarker qualification”, por el cual la EMA pretende oficializar la validez de determinados biomarcadores para fines específicos está encaminado a solucionar algunos de los problemas precedentes, pero como se menciona en la Introducción, los pocos resultados no confidenciales (puesto que los “qualification advices” son confidenciales) hasta el momento tampoco van más allá en las enfermedades neurológicas en general, y en la Enfermedad de Alzheimer en particular, de sugerir el uso de determinados parámetros como el  $\beta$ -amiloide como cuantificador del riesgo de progresión o como complementarios secundarios de otras variables. Dado el interés general de contar, y contribuir al desarrollo de biomarcadores, sería deseable que el proceso fuese más transparente.

## **V.5.- DISCUSION SOBRE METODOLOGIA. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio descriptivo y valorativo de información obtenida mediante una búsqueda siguiendo métodos sistemáticos y reproducibles. Las fuentes de información utilizadas son muy relevantes para el problema abordado, el peso de los biomarcadores en el desarrollo clínico para el registro de los medicamentos para las enfermedades neuropsiquiátricas, puesto que provienen de una parte de la Agencia Europea de Medicamentos, encargada del registro de medicamentos a nivel europeo y de la elaboración de sus informes públicos de evaluación, y de otra, de la base europea de ensayos clínicos. A partir de las citadas fuentes, los datos se han analizado y valorado con criterios explícitos.

Parte de las limitaciones pudieran estar relacionadas con sesgos internos de las fuentes consultadas, imposibles de contrastar. En este sentido, una de las conclusiones, de hecho, se refiere a la transparencia menor de la deseable en algunas de estas fuentes a pesar de ser públicas.



# VI. CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## **VI. CONCLUSIONES**

El presente trabajo valora hasta qué punto los biomarcadores de las enfermedades neuropsiquiátricas están presentes, en la práctica, en la regulación de los medicamentos para el registro. Hemos revisado las guías para el desarrollo de medicamentos de la EMA desde su inicio en 1995 hasta Diciembre 2014 , los informes de evaluación de medicamentos presentados a registro en la EMA desde su inicio en 1995 y ensayos clínicos en enfermedades neuropsiquiátricas iniciados recientemente (2012-Junio 2015), y registrados en la base de ensayos clínicos europea. Hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1.- Del total de guías sobre eficacia y seguridad de la EMA, el área terapéutica en la que hay más guías con referencias sobre biomarcadores es el área de Sistema Nervioso (n=15; 41,6%), junto con Oncología (41,6%; n=5), Tracto alimentario y Metabolismo (37,5%; n=6), y Antiinfecciosos (31,2%; n=5). En el conjunto de las Guías la recomendación del uso de biomarcadores está relacionada fundamentalmente con la selección de los pacientes y la evaluación de la eficacia.

2.- De las 23 enfermedades del Sistema Nervioso para las que existe una Guía, en la mitad de ellas (n=12) encontramos información sobre el papel de los biomarcadores en el desarrollo de los medicamentos correspondientes. Pero sólo en tres se recomiendan en estudios confirmatorios, y no para sustentar la demostración primaria de eficacia: en algunos casos su utilidad va destinada a dar “veracidad” a los datos proporcionados por el propio paciente sobre su adicción (guías de dependencia de alcohol y deshabituación tabáquica) y en otros, para etiquetar el tipo de eficacia obtenida (sintomático vs modificador de la progresión: guías de la enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer).

3.- De todas las guías del Sistema Nervioso, aquélla en la que los biomarcadores reciben una mayor relevancia es la de la enfermedad de Alzheimer. Su recomendación alcanza la selección de pacientes, la predicción de los resultados del tratamiento, e incluso se reconoce valor pronóstico/diagnóstico, necesarios para los criterios de inclusión en la fase preclínica de la enfermedad. Si estos biomarcadores tendrán algún impacto en el desarrollo más eficiente de nuevos tratamientos antidemencia (previsiblemente en estadios iniciales de la enfermedad) está aún por determinar.

4.- De todos los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado con indicación neurológica o psiquiátrica (excluidos genéricos, biosimilares y duplicidades) (n=71), sólo en trece de ellos (18%) había alguna referencia a biomarcadores en los desarrollos clínicos descritos en sus Informes de Evaluación Públicos Europeos (EPAR). En general, el papel de los biomarcadores en los desarrollos clínicos revisados es consistente con la consideración exploratoria que preferentemente se refleja en las Guías.

5.- Aunque en los ensayos clínicos en neurología y psiquiatría registrados en *EU Clinical Trials Register* que se han analizado los biomarcadores a menudo se relacionan con la valoración de la eficacia, normalmente no son la variable principal o forman parte solo de subestudios exploratorios.

6.- En conjunto puede decirse que el papel de los biomarcadores en el desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas no es todavía muy relevante en la práctica. Su uso es creciente, pero en general se consideran en este momento poco validados como para sustituir a variables principales de interés directo en estudios “pivotales”. Como era de esperar, esto es más llamativo en las enfermedades psiquiátricas que en las neurológicas, dado el conocimiento más incompleto sobre su fisiopatología.

7.- Dado el escaso peso actual de los biomarcadores en el desarrollo de los medicamentos para las enfermedades neuropsiquiátricas (a pesar de su gran interés potencial), iniciativas del tipo del “biomarker qualification procedure”, incipiente aún, destinadas a validar formalmente los posibles candidatos, deben considerarse positivas. Pero sería deseable, dado el interés general de los posibles resultados, que el citado procedimiento fuese más transparente.



## VII. BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## VII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Avendaño C, Fernández MJ, Saldaña M, Rodríguez M. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco y procedimientos de registro. En: Manual del Residente de Farmacología Clínica. Madrid: Editorial Litofinter; 2002.
2. San Miguel MT, Vargas E. Drug Evaluation and Approval Process in the European Union. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2006;55:12–14.
3. Lorenz AR, Lüttkopf D, Seitz R, Vieths S. The Regulatory System in Europe with Special Emphasis on Allergen Products. Int Arch Allergy Immunol. 2008;147:263–275.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower R J, Henderson G. Descubrimiento y desarrollo de fármacos En: Farmacología, 7ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2012.
5. Lubomirov R, Ruiz M. Ensayo clínico II: Tipos de diseño. En: Manual del Residente de Farmacología Clínica. Madrid: Editorial Litofinter; 2002.
6. García-Escribano N, López Navas A. Procedimiento de registro de un antibacteriano. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013. ISBN-13: 978-84-616-8845-6.
7. Abad Santos F, Martínez Sancho E, Novalbos Reina J. Ensayos clínicos con medicamentos. Características metodológicas y evaluación de la calidad. En: Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos. Badalona: Ed. Euromedice Ediciones Médicas; 2005.
8. Torres F, Calvo G, Pontes C. Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras. Med Clin (Barc). 2005;125 (Supl.1):72-6.
9. Millán Rusillo T. Estructura y funciones en registro de un medicamentos de las agencias regulatorias (FDA, EMEA, AEMPS). En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A, editores. Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 463-469.
10. Garcia Arieta A, Hernández García C, Avendaño Solá C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. Inf Ter Sist Nac Salud. 2010;34;71-82.
11. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE, de 27 de julio de 2006, núm. 178, p. 28122-28165 (BOE-A-2015-8343).

12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/home.htm](http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/home.htm)
13. Montpart E, Martin MP. Características del Common Technical Document. Seguridad y eficacia en el expediente de registro de un medicamento. OFFARM. 2004;23(1):96-100.
14. Bombillar Sáenz, FM. Intervención administrativa y régimen jurídico del medicamento en la Unión Europea. Tesis doctoral. Granada: Ed. Universidad de Granada; 2010.
15. European Commission. DG Health and Food Safety Presentation and format of the dossier. Common Technical Document (CTD). Notice to Applicants Medicinal products for human use. Volume 2B. [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
16. General Accounting Office of United States. European Drug Approval. Overview of new European Medicines Evaluation Agency and Approval Process. April 1996.
17. López Navas A, García-Escribano N, Flores A, Suárez ML. Procedimiento de registro de un antibacteriano. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(8):529–532.
18. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. (DOCE 30-IV-2004).
19. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DOCE 30-IV-2004).
20. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (DOCE 22-I-2000).
21. Permanand G, Mossialos E, McKee M. Regulating medicines in Europe: the European Medicines Agency, marketing authorisation, transparency and pharmacovigilance. Clinical Medicine. 2006;6(1):87–90.
22. European Medicines Agency. Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework (EMA/P/24143/2004 Rev.1 corr) [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en



[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf)

23. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Centralised Procedure. Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 4. The Rules governing Medicinal Products in the European Community.
24. European Commission. DG Health and Food Safety. Public health. The Centralised Procedure [en línea] [consultado el 28/07/2015]. Disponible en [http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en.htm)
25. Bel Prieto E. Procedimientos de autorización de especialidades farmacéuticas. Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA). Agencia Española de Medicamentos. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. 2003;1:23-48.
26. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Mutual recognition procedure and decentralised procedure. Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 2. The Rules governing Medicinal Products in the European Community.
27. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE, de 7 de noviembre de 2007, núm. 267, p. 45652-45698 (BOE-A-2007-19249).
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades 2014. Julio de 2015 [en línea] [consultado el 1/10/2015]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2014.pdf>
29. Reglamento (CE) nº 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. (DOUE-L-2006-80540)
30. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE, de 20 de julio de 2009, núm. 174, p. 60904-60913 (BOE-A-2009-12002).
31. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE, de 7 de noviembre de 2007, núm. 267, p. 45652-45698 (BOE-A-2007-19249).
32. Calvo Pita C. La ficha técnica de los medicamentos. Notas de farmacia, n.º 2. Mayo de 2010.
33. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) Revision 2. Notice to

Applicants, Volume 2C. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.

34. Lara C, Arroyo V. ¿Consultamos la ficha técnica de los medicamentos? Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2007;8(5):1-8.
35. Barbui C, Cipriani A, Lintas C, Bertelé V, Garattini S. CNS drugs approved by the centralised European procedure: true innovation or dangerous stagnation? Psychopharmacology. 2007;190:265–268.
36. European Medicines Agency. Scientific guidelines [en línea] [consultado el 15/09/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb)
37. Lázaro-Bengoa E, de Abajo FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 4):10-16.
38. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [en línea] [consultado el 30/09/2015]. Disponible en <http://www.ich.org/home.html>
39. European Medicines Agency. Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr. 18 March 2009 [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf)
40. European Medicines Agency. CHMP: Working parties and other groups [en línea] [consultado el 30/09/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002d0ec](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000102.jsp&mid=WC0b01ac058002d0ec)
41. European Commission. DG Health and Food Safety. Public health. Scientific guidelines for medicinal products for human use. EudraLex. Volume 3 [en línea] [consultado el 30/09/2015]. Disponible en [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)
42. Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. BOE, de 31 de diciembre de 1997, núm. 313, p. 38517-38616 (BOE-A-1997-28053).
43. Ley 50/1998, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. BOE, de 31 de diciembre de 1998, núm. 313, p. 44412-44495 (BOE-A-1998-30155).

44. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre por el que se crea la agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto. BOE, de 23 de septiembre de 2011, núm. 229, p. 100613-100652 (BOE-A-2011-15044).
45. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE, de 29 de mayo de 2003, núm. 128, p. 20567-20588 (BOE-A-2003-10715).
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La AEMPS [en línea] [consultado el 10/10/2015]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/>
47. European Medicines Agency. The European regulatory system for medicines and the European Medicines Agency A consistent approach to medicines regulation across the European Union. EMA/437313/2014 [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2014/08/WC500171674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2014/08/WC500171674.pdf)
48. European Medicines Agency. About us. What we do? [en línea] [consultado el 1/09/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)
49. US Food and Drug Administration. About FDA [en línea] [consultado el 15/09/2015]. Disponible en <http://www.fda.gov>
50. Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento. BOE, de 31 de Marzo de 1999, núm. 77, p. 12427-12438 (BOE-A-1999-7347).
51. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance [en línea] [consultado el 30/09/2015]. Disponible en [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9)
52. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. May 2009. Guidance for Industry. Formal Meetings between the FDA and Sponsors or Applicants. Revision 1 [en línea] [consultado el 15/10/2015]. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm153222.pdf>
53. Circular 12/2002 de la Agencia Española del Medicamento, Instrucciones para la solicitud de asesoramiento científico sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento de uso humano o de uso veterinario, durante las etapas de investigación y desarrollo del mismo, para iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo y otro tipo de asesoramientos [en línea] [consultado el 15/08/2015]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/industria/asesoriasCientificas/home.htm>

54. European Medicines Agency. General principles. Parallel Scientific Advice EMA and FDA. London, 22 July 2009. EMEA/24517/2009 [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9)
55. Katsnelson A. FDA and EMEA pool scientific advice. *Nature Biotechnology* 2004;22:1490–1491.
56. Best Practice guidance for Pilot EMA HTA Parallel Scientific Advice procedures. 7 May 2014. EMA/109608/2014 [en línea] [consultado el 12/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2014/05/WC500166226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166226.pdf)
57. European Medicines Agency. Qualification of novel methodologies for medicine development [en línea] [consultado el 15/08/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0)
58. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharm Ther* 2001;69:89–95.
59. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–466.
60. WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001 [en línea] [consultado el 15/08/2015]. Disponible en <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
61. European Medicines Agency. Biomarkers [en línea] [consultado el 1/04/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000349.jsp&mid=WC0b01ac05800baedb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000349.jsp&mid=WC0b01ac05800baedb)
62. US Food and Drug Administration. Drug Development Tools (DDT) Glossary [en línea] [consultado el 15/08/2015]. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm284395.htm>
63. Mack A, Balogh E, Micheel C. Perspectives on Biomarker and Surrogate Endpoint Evaluation: Discussion Forum Summary. The National Academies Press. Washington; 2011.
64. Fisler R, Scaros O. Biomarkers in Clinical Development: Implications for Personalized Medicine and Streamlining R&D. Cambridge Healthtech Advisors; 2005.

65. Cummings JL. Biomarkers in Alzheimer's Disease: Perspectives for the Future. *US Neurology*. 2010;6(1):23–27.
66. Bleavins MR, Carini C, Jurima-Romet M, Rahbari R. Biomarkers. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*. 2010;37:1–18.
67. Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, Milburn JJ, Hruszkewycz AH, Koehler M, et al. Grever On behalf of the Biomarkers Task Force of the NCI Investigational Drug Steering Committee. Guidelines for the Development and Incorporation of Biomarker Studies in Early Clinical Trials of Novel Agents. *Clin Cancer Res*. 2010;16(6):1745–1755.
68. U.S. Department of Health and Human Services. Biomarkers and Surrogate Endpoints. FDA Facts. July 2015 [en línea] [consultado el 18/08/2015]. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/FactSheets/UCM455106.pdf>
69. Floyd E, McShane TM. Development and Use of Biomarkers in Oncology Drug Development. *Toxicologic Pathology*. 2004;32(Suppl. 1):106–115.
70. Prentice RL. Surrogate and Mediating Endpoints: Current Status and Future Directions. *JNCI*. 2009;101(4):18-19.
71. Jackson, JK, Gleave ME, Yago V, Beraldi E, Hunter WL, Burt HM. The suppression of human prostate tumor growth in mice by the injection of a slow-release polymeric paste formulation of paclitaxel. *Cancer Res*. 2000;60(15):4146–4151.
72. Amur S, Frueh FW, Lsko LJ, Huang SM. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: a US regulatory perspective. *Future Medicine*. 2008;2(3):305-311.
73. European Medicines Agency. Scientific Advice Working Party [en línea] [consultado el 1/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_000022.jsp&mid=WC0b01ac0580028d94](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000022.jsp&mid=WC0b01ac0580028d94)
74. European Medicines Agency. Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific advice working party (SAWP). EMEA/CHMP/SAWP/69686/04 Rev 9. 23 August 2012.
75. Wegener G, Rujescu D. The current development of CNS drug research. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16:1687–1693.
76. Tufts Center for the Study of Drug Development. Drugs to Treat CNS Diseases Take 35% Longer to Develop than Other Drugs. Marzo-Abril 2012 [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en en: [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/pr\\_ir\\_mar-apr\\_2012](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_ir_mar-apr_2012)

77. Bunnage ME. Getting pharmaceutical R&D back on target. *Nat Chem Biol.* 2011;7:335-339.
78. Pankevich DE, Altevogt BM, Dunlop J, Gage FH, Hyman SE. Improving and accelerating drug development for Nervous System disorders. *Neuron.* 2014;84:546-553.
79. Palmer AM. The utility of biomarkers in CNS drug development. *Drug Discov Today.* 2014;19(3):201-203.
80. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2163–2196.
81. Krystal, JH, State MW. Psychiatric Disorders: Diagnosis to Therapy. *Cell.* 2014;157:201-214.
82. Maccarrone G, Ditzen C, Yassouridis A, Rewerts C, Uhr M, Uhlen M, et al. Psychiatric patient stratification using biosignatures based on cerebrospinal fluid protein expression clusters. *Journal of Psychiatric Research.* 2013;47:1572-1580.
83. Hayashi-Takagi A, Vawter MP, Iwamoto K. Peripheral Biomarkers Revisited: Integrative Profiling of Peripheral Samples for Psychiatric Research. *Biol Psychiatry.* 2014;75 (12):920–928.
84. Borsook D, Becerra L, Fava M . Use of functional imaging across clinical phases in CNS drug development. *Translational Psychiatry.* 2013;3:282-301.
85. Blennow K, Hampel H, Zetterberg H. Neuropsychopharmacology Reviews. 2014;39:189–201.
86. Fernández O, Arroyo-González R, Rodríguez-Antigüedad A, García Merino JA, Comabella M, Villar LM, et al. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013;56:375-390.
87. Cash DM, Rohrer JD, Ryan NS, Ourselin S, Fox NC. Imaging endpoints for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2014;6:87-97.
88. Buck D, Hemmer B. Biomarkers of treatment response in multiple sclerosis Expert Rev Neurother. 2014;14(2):165-172.
89. Molinuevo JL, Gispert JD, Pujol J, Rojas S, Lladó A, Balasa M, et al. Una nueva aproximación en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer con biomarcadores: descripción del AD-CSF-Index. *Rev Neurol.* 2012;54:513-522.
90. Gómez-Ramírez J, Wu J. Network-based biomarkers in Alzheimer's disease: review and future directions. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:12.

91. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–944.
92. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118-1127.
93. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270–279.
94. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-292.
95. Wu L, Rosa-Neto P, Gauthier S. Use of Biomarkers in Clinical Trials of Alzheimer Disease From Concept to Application. *Mol Diagn Ther*. 2011;5(6):313-325.
96. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10:115-131.
97. García-Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2014;58:308-317.
98. Martín-Carrasco M. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*. 2009;1(2):101-114.
99. Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Lowe V, et al., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Arch Neurol*. 2012;69(7):856-867.
100. McGhee DJM, Royle PL, Thompson PA, Wright DE, Zajicek JP and Counsell CE. A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease. *BMC Neurology*. 2013;13:35-48.
101. Bandrés S, Durán R, Barrero F, Ramírez M, Vives F. Biomarcadores proteómicos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2014;58:166-174.
102. European Medicines Agency. Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies / biomarkers for the use of cerebrospinal-fluid amyloid beta 1-42 and t-tau and / or positron-emission-tomography amyloid imaging (positive



/ negative) as biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials in mild and moderate Alzheimer's disease. EMA/CHMP/SAWP/893622/2011.

103. European Medicines Agency. Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies / biomarkers for the use of cerebrospinal-fluid amyloid beta 1-42 and t-tau and / or positron-emission-tomography amyloid imaging (positive / negative) as biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials in predementia Alzheimer's disease. EMA/CHMP/SAWP/862414/2011.
104. European Medicines Agency. Qualification opinion of novel methodologies in the predementia stage of Alzheimer's disease: cerebrospinal-fluid-related biomarkers for drugs affecting amyloid burden. EMA/CHMP/SAWP/102001/2011.
105. European Medicines Agency. Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies / biomarkers for BMS-708163. EMA/CHMP/SAWP/102001/2011.
106. European Medicines Agency. Qualification opinion of low hippocampal volume (atrophy) by magnetic-resonance imaging for use in clinical trials for regulatory purpose in predementia stage of Alzheimer's disease. EMA/CHMP/SAWP/809208/2011.
107. European Medicines Agency. Qualification opinion of a novel data driven model of disease progression and trial evaluation in mild and moderate Alzheimer's disease. EMA/CHMP/SAWP/567188/2013.
108. Haas M, Mantua V, Haberkamp M, Pani L, Isaac M, Butlen-Ducuing F, et al. The European Medicines Agency's strategies to meet the challenges of Alzheimer disease. Drug Discovery. 2015; 14: 221-222.
109. Note for Guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. November 2007.
110. ICH guideline E16 on genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions. EMA/CHMP/ICH/380636/2009. December 2010.
111. EMA. Discussion paper on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias [en línea] [consultado el 18/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176827.pdf)
112. EU Clinical Trials Register [en línea] [consultado el 5/11/2015]. Disponible en <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>



113. Katz R. Biomarkers and Surrogate Markers: An FDA Perspective. *NeuroRx*. 2004;1:189–195.
114. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*. 2011;29(1):26-32.
115. Gupta S, Drazner MH, de Lemos JA. Newer biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2009;5(4):579-588.
116. Lachenbruch PA, Rosenbergb AS, Bonvinic E, Cavaille –Colld MW, Colvine RB. Biomarkers and Surrogate Endpoints in Renal Transplantation: Present Status and Considerations for Clinical Trial Design. *American Journal of Transplantation*. 2004;4:451–457.
117. Centre for Innovation in Regulatory Science. New Drug Approvals in ICH countries 2004–2013. R&D Briefing. 2014;54:2-4. [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en <http://www.fdanews.com/ext/resources/files/05/05-09-14-NASReport.pdf>
118. Butlen-Ducuing F, Zienowicz M, Pétavy F, Haas M, Salmonson T, Eichler HG, et al. European regulatory experience with drugs for central nervous system disorders. *Nature Reviews*. 2015;14:89-90.
119. European Medicines Agency. ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTs Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic drugs - Step 5. CHMP/ICH/2/04. November 2005.
120. Caruncho HJ, Rivera-Baltanás T. Biomarcadores de la depresión. *Rev Neurol*. 2010;50:470-476.
121. Leuchter AF, Cook IA, Hamilton SP, Narr KL, Toga A, Hunter AM, et al. Biomarkers to Predict Antidepressant Response. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:553–562.
122. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and metaanalysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:1169–1180.
123. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008; 64:527–532.
124. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatry Res*. 2009;43:247–254.

125. Le-Niculescu H, Levey DF, Ayalew M, Palmer L, Gavrin LM, Jain N, et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular Psychiatry*. 2013;18:1249–1264.
126. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(2):75-77.
127. Niculescu AB, Levey D, Le-Niculescu H, Niculescu E, Kurian SM, Salomon D. Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Molecular Psychiatry*. 2015;20:286–288.
128. Schwarz E, Bahn S. Cerebrospinal fluid: identification of diagnostic markers for schizophrenia. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008;8(2):209-216.
129. McLoughlin G, Makeig S, Tsuang, MT. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *American Journal of Medical Genetics*. 2014;165(2):111–121.
130. Martins-de-Souza D. Biomarkers for Psychiatric Disorders: Where Are We Standing? *Disease Markers*. 2013;35(1):1–2.
131. Bakkar N, Boehringer A, Bowser R. Use of biomarkers in ALS drug development and clinical trials. *Brain Research*. 2015;1607:94–107.
132. Bowser R et al. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: opportunities and limitations. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:631-638.
133. Gerlach M, Maetzler W, Broich K, Hampel H, Rems L, Reum T, et al. Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *J Neural Transm*. 2012;119:39–52.
134. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010. Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
135. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. March 2015 [en línea] [consultado el 30/10/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500185161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf)
136. European Medicines Agency. Workshop on multiple sclerosis (17/10/2013) [en línea] [consultado el 5/11/2015]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/10/WC500151676.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/10/WC500151676.pdf)
137. Engelborghs S. Clinical indications for analysis of Alzheimer's disease CSF biomarkers. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(10):709-14.

138. Jellinger KA. Alzheimer's Disease: Current clinical and neuropathologic diagnostic criteria. *Austin Alzheimer's J Parkinson's Dis.* 2014;1(1):1-6.
139. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:263-269.
140. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012;19:1159-1179.
141. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimer's Res Ther.* 2013;5(Suppl 1):S2.
142. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-662.
143. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al., for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee and the Solanezumab Study Group. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2014;370:311-321.
144. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al., for the Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):322-333.
145. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al., for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee and the Semagacestat Study Group. A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2013;369(4):341-350.
146. Kozauer N, Katz R. Regulatory Innovation and Drug Development for Early-Stage Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1169-1171.
147. Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. *JAMA.* 2015;313(19):1924-1938.
148. Panza F, Logroscino G, Imbimbo BP, Solfrizzi V. Is there still any hope for amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry.* 2014;27(2):128-137.
149. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H, et al. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the

release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(4):438-444.

150. Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Aisen PS, Trojanowski JQ, et al., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Evidence for Ordering of Alzheimer's Disease Biomarkers. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1526–1535.
151. Jack CR, Slomkowski M, Gracon S. MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology*. 2003;60:253-260.

Foto de portada: “Arborescencia Amarilla” de Cuca Muro

(Primer Premio del X Certamen Nacional de Acuarela Malaga 2011)

